

Die Biogenhypothese

Eine kritisch-experimentelle Studie über die Vorgänge in der lebendigen Substanz

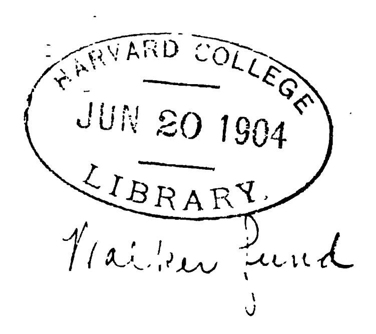
von

Max Verworn
Professor der Physiologie und Direktor des physiologischen Instituts an der Universität Göttingen






Jena
Verlag von Gustav Fischer
1903



Vorwort.

Im Schlußkapitel meiner „Allgemeinen Physiologie“ habe ich zum ersten Male den Versuch einer mechanischen Analyse der Lebenserscheinungen aus einem einheitlichen Gesichtspunkt heraus unternommen. Bei der Natur und dem Umfang des Buches konnte das begreiflicherweise nur in skizzenhafter Form geschehen. Ich habe aber in den Jahren, die seit der Auseinandersetzung der dort niedergelegten Prinzipien vergangen sind, gefunden, wie außerordentlich fruchtbar dieser Gesichtspunkt sich mir bei meinen physiologischen Arbeiten erwiesen hat, und wie ungemein viel ich diesem Prinzip hinsichtlich des Ausbaues meiner physiologischen Anschauungen verdanke.

Inzwischen bin ich bemüht gewesen, auf dem Gebiete des Nervensystems etwas tiefer in die Fragen nach den Vorgängen in der Zelle einzudringen, in Fragen, die trotz der ganz dominierenden Stellung dieses Systems infolge ihrer schweren Zugänglichkeit bisher noch kaum gestellt waren. Eine Anzahl von Experimentaluntersuchungen, die teils von mir selbst, teils in meinem Laboratorium von meinen Schülern ausgeführt wurden, haben mich nun in dieser Hinsicht ein gutes Stück vorwärts gebracht und weitere Beiträge zum Ausbau unserer allgemeinen Vorstellungen von den Prinzipien des Geschehens in der lebendigen Substanz geliefert.

Es scheint mir aber nötig, heute einmal wieder zusammenzufassen, was ältere und neuere Untersuchungen, wenn auch meist als Nebenprodukte, an Material für die Entwickelung unserer Vorstellungen von den Vorgängen in der lebendigen Substanz geliefert haben, denn ein übersichtliches Bild, selbst wenn es naturgemäß nur ein provisorisches sein kann, verlangt nicht nur die Physiologie, sondern auch die Pathologie für ihre Arbeit. Wenn der Pathologe und Kliniker vorwärts kommen will in der Erkenntnis des Wesens

verschiedener Krankheitsprozesse, so muß er gewisse Vorstellungen haben von den allgemeinen Vorgängen in der lebendigen Zelle, sonst gründen sich seine Anschauungen vom Wesen der Krankheiten auf rein äußerliche und oberflächliche Charaktere. Die pathologische Physiologie, um diesen Ausdruck von VIRCHOW zu gebrauchen, war aber hinter der pathologischen Anatomie und Histologie in unserer Zeit ein wenig zurückgeblieben. Hier kann die physiologische Forschung der praktischen Medizin wieder mit Erfolg in die Hände arbeiten durch Lieferung allgemein physiologischer Anschauungen.

Diese Momente, sowie das Interesse, das ich bei Gelegenheit eines Vortrags in der medizinisch-naturwissenschaftlichen Gesellschaft zu Göttingen an diesen Dingen beobachtete, haben mich veranlaßt, etwas ausführlicher und unter besonderer Verwertung der in unseren Laboratoriumsarbeiten gewonnenen Erfahrungen diese Prinzipien zu behandeln. So sind die folgenden Blätter entstanden, für die ich, da sie sich mit den schwierigsten Fragen der allgemeinen Physiologie beschäftigen, die wohlwollende Nachsicht der Fachgenossen erbitte.

Göttingen, physiologisches Institut,
September 1902.

Der Verfasser.

Inhalt.

„Kein wahrer Naturforscher verkennt, daß in einer den Thatsachen gerecht werdenden Hypothese das wesentlichste Motiv des Fortschritts liege". PFLÜGER.

Einleitung.

Die Frage nach dem Wesen der Vorgänge, deren Ausdruck die körperlichen Lebenserscheinungen sind, hat in den letzten Jahren wieder mehr als vorher die Aufmerksamkeit der Forscher auf den verschiedensten Gebieten der Naturwissenschaft erregt. Die mächtige Entwickelung der Chemie und Physik und vor allem der gewaltige Aufschwung der physikalischen Chemie hat eine Fülle von neuen Erfahrungen und Anschauungen geliefert, die geradezu den Forscher herausfordern, auch die Vorgänge in den Organismen unter den heutigen Gesichtspunkten dieser Wissenschaften zu betrachten. Nicht nur in der physiologischen, sondern auch in der chemischen und physikalischen Fachlitteratur mehren sich die Versuche zu Vorstößen in dieser Richtung. An den verschiedensten Orten tauchen Vermutungen auf, daß diese oder jene Bedingungen und Vorgänge, deren Kenntnis wir den jüngsten Arbeiten der physikalischen Chemie verdanken, eine hervorragende Rolle beim Zustandekommen allgemeiner und specieller Lebenserscheinungen spielen. So hat auch das fundamentale Problem der ganzen Physiologie, die alte Frage: Was geht eigentlich vor in der lebendigen Substanz? wieder erhöhtes Interesse gewonnen.

Es ist vielleicht nicht überflüssig, von vornherein vor allzu sanguinischen Erwartungen hinsichtlich einer baldigen Lösung dieser Frage zu warnen. Aller Wahrscheinlichkeit nach werden noch unzählige Generationen von Forschern an diesem uralten Probleme sich abmühen, so wie es bereits zahllose vor ihnen thaten. Für eine baldige Lösung des Problems in wissenschaftlichem Sinne fehlen noch immer die wichtigsten Vorbedingungen. Die chemische Zusammensetzung der wesentlichsten Stoffe der lebendigen Substanz ist uns fast gänzlich

unbekannt. Ja, wir wissen noch nicht einmal, ob das, was wir heute als Eiweißkörper und Eiweißverbindungen bezeichnen, wirklich Verbindungen im chemischen Sinne sind oder nicht vielmehr Gemenge von solchen. Aber selbst wenn es uns gelänge, die Chemie dieser wichtigen Stoffe aufzuklären, so wäre damit hinsichtlich der Erforschung der eigentlichen Lebens*vorgänge* kaum ein wesentlicher Schritt vorwärts gethan, denn wie diese Stoffe zu lebendiger Substanz werden, wie mit ihnen Leben zu stande kommt, wäre immer noch das alte Problem. Es ist daher auch auf Grund der neuen Erfahrungen der modernen Chemie und Physik noch immer gänzlich ausgeschlossen, eine wirkliche Lösung des Problems im Sinne strenger Wissenschaft zu geben. Diese müssen wir der Zukunft überlassen. Die Vorstellungen, die wir uns inzwischen etwa von den allgemeinen Prinzipien des Geschehens in der lebendigen Substanz machen, können für lange Zeit hinaus nur rein hypothetischen Charakter haben. Ich möchte das ausdrücklich betonen, wenn es auch selbstverständlich erscheint.

Es wird deshalb vielleicht Viele geben, die unter solchen Umständen eine Erörterung über die Prinzipien der Vorgänge in der lebendigen Substanz für überflüssig halten. Dieser Standpunkt würde indessen wenig Verständnis verraten für den Gang wissenschaftlicher Erkenntnis. Jede Wissenschaft, die nicht auf einem stationären Zustande verharren will, braucht Hypothesen zu ihrer Arbeit. Ohne Hypothesen keine Forschung. Was wäre die heutige Naturforschung ohne Hypothesen! Was wäre beispielsweise die Chemie ohne die Strukturhypothese oder ohne die Valenzhypothese! Der Wert solcher Arbeitshypothesen liegt nicht sowohl darin, daß sie eine Summe von Erscheinungen unter einem gemeinsamen Gesichtspunkt zusammenfassen und dadurch verständlich machen, als vielmehr darin, daß sie zur Auffindung neuer Thatsachen führen. Wie unendlich fruchtbar haben sich die chemischen Hypothesen in dieser Beziehung erwiesen! Und doch sind diese hypothetischen Vorstellungen der Chemie nicht zu ewigen Wahrheiten geworden! Sie haben sich im Laufe der Zeit mehr und mehr verändert, und sie werden sich ganz wesentlich ändern auch in Zukunft. Sie sind nichts Stabiles, und sie dürfen nichts Stabiles sein, denn nur Hypothesen, die ausbaufähig, entwickelungsfähig sind und die sich nach Maßgabe neuer Erfahrungen modifizieren und erweitern lassen, sind fruchtbar für die Erkenntnis.

Von diesen Erwägungen aus braucht auch die Physiologie eine Arbeitshypothese über die Vorgänge in der lebendigen Substanz, sonst bleiben die Lebenserscheinungen eine Summe von zusammenhangslosen Thatsachen, eine Sammlung von wunderlichen Kuriositäten,

mit denen man nicht viel anzufangen weiß. Aber die Arbeitshypothese darf nur eine provisorische sein, nur ein Ansatz, nicht fertig, nicht fest, nicht starr. Sie muß so weit und allgemein gefaßt sein, daß sie die Möglichkeit bietet, jederzeit auch alle speciellen Erfahrungen aufzunehmen. Nur so ist sie ausbaufähig und kann sich fruchtbar erweisen. Selbstverständlich darf sie mit keiner bekannten Thatsache in Widerspruch stehen.

Die folgenden Zeilen sollen ein Versuch sein, aus alten und neuen Erfahrungen und Anschauungen einen Niederschlag zu gewinnen, der diesen Anforderungen möglichst entspricht.

Lebendige Substanz und Ferment.

Als Wegweiser bei der Erforschung der Vorgänge in der lebendigen Substanz dienen eine Reihe von fundamentalen Thatsachen der allgemeinen Physiologie, die auch von jeder provisorischen Hypothese unbedingt berücksichtigt werden müssen. Dahin gehört in erster Linie die Grunderscheinung des Lebens, der Stoffwechsel. Solange der Organismus lebt, zersetzt sich seine Substanz ununterbrochen (Dissimilation) und bildet sich mit Hilfe der aufgenommenen Nahrung fortwährend neu (Assimilation). Die Thatsache der Atmung, d. h. der Aufnahme von Sauerstoff und der Oxydation des Kohlenstoffes der aufgenommenen Nahrung zu Kohlensäure, die allen Organismen gemeinsam ist, zeigt dabei, daß dem Stoffwechsel in der ganzen lebendigen Welt ein einheitliches Prinzip zu Grunde liegen muß. Die Erforschung dieses Prinzips bildet das Grundproblem der allgemeinen Physiologie.

Bei der Entdeckung des Sauerstoffes und seiner Rolle im Organismus begnügte man sich zunächst mit der Thatsache, daß der eingeatmete Sauerstoff des Mediums im Organismus den Kohlenstoff der aufgenommenen, resp. aus der Nahrung gewonnenen Verbindungen zu Kohlensäure oxydiert. Erst später wurde man auf die Schwierigkeit aufmerksam, die diese Thatsache in chemischer Hinsicht dem Verständnis bietet. Ein einfacher direkter Oxydationsvorgang kann hier offenbar nicht vorliegen, denn der molekulare Sauerstoff des Mediums, wie er eingeatmet wird, vermag als solcher den in den Nahrungsstoffen (Eiweißkörpern, Kohlehydraten, Fetten etc.) enthaltenen Kohlenstoff schlechterdings nicht zu Kohlensäure zu oxydieren. Man kann Eiweißlösungen oder Kohlehydrate etc., wenn sie vor Fäulnis geschützt sind, bekanntlich beliebig lange unter Zutritt

des molekularen Sauerstoffes der Luft stehen lassen, ohne daß eine Kohlensäurebildung stattfindet.

Einer der ersten Versuche, diese Schwierigkeit zu überwinden, bestand in der Annahme, daß im Körper der Organismen Ozon gebildet wird, daß dann durch seine starken oxydativen Wirkungen die Oxydation des Kohlenstoffes zu Kohlensäure herbeiführe. Allein genauere Prüfungen der Körpersäfte und Gewebe auf die Anwesenheit von Ozon im Körper führten zu keinem positiven Ergebnis.

Hoppe-Seyler[1]), der sich ebenfalls nicht von der Bildung von Ozon und vor allem von der Existenz einer Quelle für die Ozonbildung im Organismenkörper überzeugen konnte, kam daher auf eine andere Idee. Die Thatsache, daß im Organismenkörper neben Oxydationsprozessen auch zweifellose Reduktionsvorgänge sich abspielen, führte ihn auf den Gedanken, daß in ähnlicher Weise wie bei vielen Gärungsvorgängen durch Fermente Spaltungen herbeigeführt werden, bei denen nascierender Wasserstoff frei wird. Der Tierkörper ist ja zweifellos ebenso Träger und Produzent von Fermenten wie der Körper von Fäulnisorganismen. Wird nun bei diesen Fermentwirkungen Wasserstoff frei, wie es z. B. bei der Vergärung von ameisensaurem Kalk oder bei der Buttersäuregärung etc. der Fall ist, so kann bei Sauerstoffzutritt der nascierende Wasserstoff den molekularen Sauerstoff unter Wasserbildung zerreißen und es entsteht aktiver Sauerstoff, d. h. eine Quelle für intensive Oxydationsvorgänge, die sehr wohl als die Ursache der Kohlensäurebildung aus dem Kohlenstoff der Nahrung im Körper betrachtet werden kann. Nach dieser geistreichen Auffassung Hoppe-Seyler's liegt also die letzte Ursache der Kohlensäurebildung in der Wirkung gewisser Fermente, die sich Hoppe-Seyler als chemische Verbindungen vorstellte, welche in der lebendigen Substanz produziert werden.

Die Fermenthypothese Hoppe-Seyler's hat als leitendes Prinzip bei der Erforschung der Lebenserscheinungen keine bemerkenswerte Rolle gespielt. Es lag dies vielleicht zum Teil daran, daß sie eigentlich nur einen speciellen Punkt der Lebenserscheinungen, die Atmung berücksichtigte und andere wichtige Erscheinungen unberührt ließ, zum Teil wohl auch daran, daß mit dem Begriff der Fermentwirkung ein selbst noch der Erklärung bedürftiger Faktor als Erklärungsprinzip benutzt wurde.

---

1) Hoppe-Seyler, „Ueber die Prozesse der Gärungen und ihre Beziehung zum Leben der Organismen". In Pflüger's Arch., Bd. 12, 1876.

Inzwischen haben sich unsere Kenntnisse von den Fermenten und ihren Wirkungen ein wenig erweitert, wenn auch noch immer viel Dunkel auf diesem wichtigen Gebiete der Physiologie herrscht.

Der Erforschung der Gärungsvorgänge hat die Entdeckung E. BUCHNER's[1]) einen mächtigen Impuls gegeben. Indem BUCHNER zeigte, daß sich aus der Hefezelle durch Zertrümmerung des Zellkörpers ein Enzym isolieren läßt, die „Zymase", das noch dieselbe Fähigkeit besitzt, Traubenzucker in Alkohol und Kohlensäure zu spalten, wie die lebendige Hefezelle selbst, hat er in dem alten, unglücklichen Streit über die Frage, ob die Gärung ein „physiologischer" oder ein „chemischer" Prozeß sei, eine neue Phase herbeigeführt. Es war die notwendige Folge der BUCHNER'schen Entdeckung, daß man sich die Frage vorlegte, ob denn der alte Gegensatz zwischen der „physiologischen" und der „chemischen" Theorie der Gärung, der zu dem langwierigen Streit geführt hatte, in Wirklichkeit besteht, und vor allem, daß man sich wieder etwas eingehender mit den Beziehungen zwischen Lebensprozeß und Enzymwirkung zu beschäftigen anfing. Jedenfalls regte die BUCHNER'sche Entdeckung wieder die Vermutung an, daß die Enzyme beim Zustandekommen der Lebensprocesse eine prinzipielle Rolle spielen. Diese Vermutung fand eine wichtige Stütze in dem Nachweis einer fast unabsehbaren Zahl neuer Enzyme und ihrer weiten Verbreitung in der lebendigen Substanz. Hatte man noch zu HOPPE-SEYLER's Zeit kaum etwas mehr als die in Sekretform ausgeschiedenen Verdauungsenzyme gekannt, so brachte das letzte Jahrzehnt des verflossenen Jahrhunderts die Bekanntschaft mit einer ungeahnten Fülle von Enzymen aus dem Innern der verschiedensten Zellen. Dazu kam, daß durch die Arbeiten von EMIL FISCHER, OSTWALD, BREDIG und anderen auf die Eigenschaften der Enzyme auch nach ihrer chemischen Seite hin mancherlei interessante Streiflichter fielen, die an den Enzymen Eigentümlichkeiten erkennen ließen, welche uns längst von der lebendigen Substanz her bekannt sind, wie z. B. das minutiöse Auswahlvermögen unter den ihrer Wirkung unterliegenden Stoffen, das sich sogar bis auf isomere Verbindungen erstreckt, und die merkwürdigen Lähmungs- und Erholungserscheinungen der Enzyme nach Vergiftung mit bestimmten Stoffen.

Alle diese Erfahrungen mußten den Grundgedanken der alten Hypothese HOPPE-SEYLER's, den Gedanken, daß der Stoffwechsel der

---

1) E. BUCHNER, „Alkoholische Gärung ohne Hefezellen". In Ber. d. Deutschen chem. Ges., 1896, 1898, 1899. — „Ueber zellenfreie Gärung". Ebenda, 1898.

lebendigen Substanz in letzter Instanz auf Enzymwirkungen beruhe, wieder von neuem beleben.

In der That sind in neuester Zeit von einzelnen Forschern derartige Ideen, wenn auch nicht in Form einer fertig durchgearbeiteten Hypothese, so doch in Form von gelegentlichen Vermutungen mehrfach geäußert worden.

So sagt z. B. OSTWALD[1]) jüngst in seinem auf der Hamburger Naturforscherversammlung gehaltenen Vortrage: „Wir werden also in den Enzymen Katalysatoren sehen, welche im Organismus während des Lebens der Zellen entstehen und durch deren Wirkung das Lebewesen den größten Teil seiner Aufgaben erledigt. Nicht nur Verdauung und Assimilation wird von Anfang bis zu Ende durch Enzyme geregelt, auch die fundamentale Lebensbethätigung der meisten der Organismen, die Beschaffung der erforderlichen chemischen Energie durch Verbrennung auf Kosten des Luftsauerstoffs, erfolgt unter entscheidender Mitwirkung von Enzymen und wäre ohne diese unmöglich. Denn der freie Sauerstoff ist, wie bekannt, ein sehr träger Stoff bei den Temperaturen der Organismen, und ohne Beschleunigung seiner Reaktionsgeschwindigkeit wäre die Erhaltung des Lebens unmöglich.“

Im gleichen Sinne äußert sich im selben Jahre HOFMEISTER[2]) in seinem Vortrag über den chemischen Hausrat der Zelle: „Ja, es hat sich bei den nahezu täglich sich häufenden Befunden eine so allgemeine Verbreitung der Fermente in den Organismen und eine solche Mannigfaltigkeit der Wirkungsweisen herausgestellt, daß man fast darauf rechnen kann, früher oder später für jede vitale chemische Reaktion ein zugehöriges, specifisch auf diese abgestimmtes Ferment ausfindig zu machen.“ Freilich macht HOFMEISTER gleich darauf eine Einschränkung, indem er von dem eben wiedergegebenen Gedanken sagt[3]): „Bei näherer Ueberlegung sieht man allerdings, daß er in mehrfacher Beziehung zu weit geht. Es ist nämlich durchaus möglich, daß in der Zelle wie bei den chemischen Prozessen außerhalb des Körpers gelegentlich als Reaktionsprodukte labile Stoffe auftreten, welche sich unter den herrschenden Bedingungen rasch weiter verändern. Für diese bedarf es daher weiter keines Fer-

---

1) W. OSTWALD, „Ueber Katalyse“. Vortrag, gehalten in der gemeinschaftlichen Sitzung der naturwissenschaftlichen Hauptgruppe der 73. Versammlhng deutsch. Naturf. u. Aerzte zu Hamburg 1901.

2) F. HOFMEISTER, „Die chemische Organisation der Zelle“, Braunschweig 1901, p. 14.

3) F. HOFMEISTER, ebenda, p. 16.

mentes.“ Immerhin ist HOFMEISTER doch geneigt, die wichtigsten Vorgänge in der lebendigen Substanz als Wirkungen von Enzymen zu betrachten.

Man sieht aus diesen beiden Aeußerungen von hervorragendem Munde, daß sich, wenigstens auf Seiten der chemischen Forscher, hier und dort eine gewisse Tendenz zeigt, die Ursachen der Lebenserscheinungen in Enzymwirkungen zu suchen und die Vorgänge in der lebendigen Substanz als eine komplizierte Kette von enzymatischen Prozessen aufzufassen.

Bei dem großen theoretischen Interesse, das diese Auffassung in Anspruch nimmt, ist es zweifellos notwendig, genauer zu prüfen, ob und in welchem Sinne dieselbe berechtigt ist und wieweit ihre Leistungsfähigkeit hinsichtlich der Erklärung der Lebensvorgänge, d. h. nach chemischer Ausdrucksweise der Stoffwechselprozesse, reicht. Daß die Enzyme im Haushalt der lebendigen Zelle eine sehr wichtige und unentbehrliche Rolle spielen, dürfte nach allen heutigen Erfahrungen über ihr Vorkommen und ihre Wirkungen kaum mehr von jemand bezweifelt werden. Eine andere Frage aber ist es, ob eine Theorie der Lebensvorgänge allein mit der Wirkung der Enzyme auskommt. Diese Frage kann nach den bis heute vorliegenden Erfahrungen nicht von vornherein bejaht werden. Der Auffassung, daß der ganze Stoffwechsel eine Kette von ineinander greifenden Enzymwirkungen sei, daß also die Enzymwirkung das Grundprinzip des Stoffwechsels überhaupt verkörpere, steht nach unseren heutigen Kenntnissen schon bei oberflächlicher Betrachtung eine, wie es scheint, unüberwindliche Schwierigkeit im Wege, das ist die Erklärung der aufbauenden Prozesse, der Assimilation der lebendigen Substanz.

Bis jetzt sind mit Sicherheit keine Enzyme bekannt geworden unter der fast erdrückenden Zahl, welche die ältere und neuere Physiologie in der gesamten Organismenwelt gefunden hat, die eine synthetisierende Wirkung ausübten, d. h. die aus einfacheren kompliziertere chemische Verbindungen aufzubauen vermöchten. Die spärlichen Angaben von synthetisch wirkenden Enzymen, die gelegentlich in der Litteratur aufgetaucht sind, und die dem eifrigen Suchen nach solchen Stoffen entsprangen, sind bisher noch durchaus zweifelhafter Natur und haben noch keine genügende Bestätigung gefunden. So ist z. B. die bekannte Beobachtung CROFT HILL's [1]), daß die Hefemaltase nicht nur Maltose in Traubenzucker

1) CROFT HILL, „Reversible Zymohydrolysis“. In Transactions of the Chem. Soc., 1898.

zu spalten, sondern auch umgekehrt aus Traubenzucker Maltose aufzubauen vermag, noch weiterer Nachprüfung bedürftig, besonders hinsichtlich der Frage, ob es sich im letzteren Falle wirklich um einen enzymatischen Prozeß handelt. Uebrigens ist die Angabe CROFT HILL's auch neuerdings nicht unbeanstandet geblieben[1]). So wird ferner die Angabe CREMER's[2]), daß im glykogenfreien Hefepreßsaft nach Zusatz von gärungsfähigem Zucker, z. B. Lävulose, unter gewissen Umständen beim Stehen wieder Glykogen in geringen Mengen auftreten kann, von ihrem Autor nur mit vorsichtiger Reserve als eine enzymatische Synthese gedeutet, und eine Bestätigung dieser Auffassung ist in den zwei Jahren seit ihrer Mitteilung nicht erfolgt. Wir kennen bisher mit Sicherheit nur spaltende Enzyme. So liefert uns also die Auffassung des Stoffwechsels als eine Kette von Enzymwirkungen für die gesamten Assimilationsprozesse kein Verständnis. Und doch bilden gewisse Assimilationsvorgänge wenigstens in der Pflanze wohl sicher eine längere Reihe als die Vorgänge der Dissimilation. Man denke nur an den ungeheuren Weg von den einfachen Nahrungsstoffen der Pflanze, von der Kohlensäure, dem Wasser und den stickstoffhaltigen Salzen bis zu den Eiweißverbindungen! Alle diese Prozesse und darunter auch die Erscheinungen des Wachstums blieben auf Grund der Enzymhypothese nach allen bisherigen Erfahrungen unerklärlich oder — man müßte Enzyme annehmen von einer Art und Wirkung, wie wir sie bis heute noch nicht kennen, man müßte annehmen, daß in der lebendigen Substanz auch Enzyme existieren, die komplizierte Synthesen auszuführen imstande sind. Die Annahme solcher Enzyme wäre an sich nicht ohne weiteres abzuweisen, wenn sich zeigen ließe, daß synthetische Wirkungen mit dem Wesen der enzymatischen Prozesse im allgemeinen nicht im Widerspruch stehen. Um aber letzteres einigermaßen beurteilen zu können, ist es nötig, auf die Frage nach dem Wesen der Enzymwirkungen etwas näher einzugehen.

Die Enzyme und ihre Wirkungsweise.

Leider sind unsere Kenntnisse vom Wesen der Enzyme und ihrer Wirkungsweise noch immer verschwindend gering trotz der fortwährenden Verwendung, die der Begriff auf Schritt und Tritt in der Physiologie findet.

---

1) EMMERLING, „Synthetische Wirkung der Hefemaltase“. In Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 34, 1901, p. 600.

2) CREMER, „Ueber Glykogenbildung im Hefepreßsaft“. In Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 32, No. 12, 1899, p. 2062.

Zunächst ist schon die chemische Natur der Enzyme so gut wie unbekannt. Zwar kann man in manchem Lehrbuch lesen: „Die Enzyme sind komplizierte stickstoffhaltige Verbindungen, die den Eiweißkörpern nahestehen“, aber das ist nichts Besseres als eine Vermutung, und das Gleiche gilt von der in neuerer Zeit mehrfach geäußerten Ansicht, daß die Enzyme zur Gruppe der Nukleoproteïde gehören. Bis jetzt ist noch kein Enzym mit Sicherheit isoliert worden, geschweige denn in seiner chemischen Zusammensetzung erkannt, selbst nicht einmal die am besten studierten Enzyme der Verdauungssäfte. Auch die neueren Angaben von PEKELHARING [1]), daß es ihm gelungen sei, das Pepsin des Magensaftes rein darzustellen, ändern an dieser Thatsache nichts. Wenn PEKELHARING versichert, das Pepsin als chemisches Individuum isoliert zu haben, so kann man ihm das glauben, wenn man will. Einen Beweis für seine Behauptung hat er nicht geliefert, denn es existiert kein Kriterium, auf Grund dessen man wirklich entscheiden könnte, ob das PEKELHARING'sche Pepsin ein chemisches Individuum ist oder ein Gemisch. Nach den Befunden von FRIEDENTHAL und MIYAMOTA [2]) läßt sich die Nukleïnsäure- wie die Eiweißkomponente entfernen, ohne daß die enzymatische Wirksamkeit des Pepsins oder Trypsins verloren geht. Die Sache liegt hier also genau so zweifelhaft wie bei den verschiedenen Eiweißkörpern, von denen wir ebenfalls nicht mit Gewißheit sagen können, ob sie chemisch einheitliche Verbindungen sind oder Gemische von solchen. Ja, bei vielen Eiweißkörpern steht es sogar vielleicht noch insofern besser, als man ebenfalls ihre Krystallisationsfähigkeit für ihren Charakter als chemische Individuen geltend machen kann. Das ist bei den Enzymen nicht einmal der Fall. Aber selbst wenn es gelänge, Enzyme rein zu gewinnen, dann wäre noch immer ihre stereochemische Konstitution zu ermitteln. Davon scheinen wir aber noch weiter entfernt zu sein wie bei den Eiweißkörpern.

Bei diesem Zustande bleibt also nichts übrig, als die Enzyme lediglich durch ihre Wirkung zu charakterisieren. Faßt man das Gemeinsame in der Wirkung der Enzyme zusammen, so kann man zunächst nur sagen: Enzyme sind Produkte der lebendigen Substanz, die sich dadurch auszeichnen, daß sie große Mengen be-

---

1) PEKELHARING, „Mitteilungen über das Pepsin“. In Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 35, 1902.

2) FRIEDENTHAL und MIYAMOTA, „Ueber die chemische Natur des Pepsins und anderer Verdauungsenzyme“. Im Centralbl. f. Physiol., Bd. 15, 1902.

stimmter chemischer Verbindungen spalten können, ohne selbst dabei verbraucht zu werden.

Für unseren Zweck kommt aber wesentlich die weitere Frage in Betracht, wie man sich diese eigentümliche Wirkungsweise der Enzyme chemisch oder physikalisch zu denken hat. Die alte LIEBIG'sche Vorstellung, daß das Fermentmolekül die Schwingungen seiner eigenen Atome auf die der zu spaltenden Verbindung überträgt und dadurch das chemische Gleichgewicht im Molekül dieser Verbindung stört, ist heute wohl gänzlich verlassen worden. Die heutigen Vorstellungen über die Theorie der Enzymwirkungen betrachten als Prinzip derselben die chemische Affinität des Enzymmoleküls zu dem Molekül der Verbindung, auf die es wirkt, und ordnen die Enzymwirkungen ganz allgemein der großen Gruppe von katalytischen Prozessen unter, die wir in ihren einfachsten Fällen schon lange aus der anorganischen Chemie kennen. Um ein Verständnis für eine Erscheinung zu gewinnen, ist es immer der zweckmäßigste Weg, dieselbe in ihrer einfachsten bekannten Form zu studieren, und das hat bekanntlich heute zu einem eingehenden Studium der einfachsten katalytischen Prozesse von seiten der physikalischen Chemie geführt. Vor allem hat OSTWALD in dieser Beziehung anregend gewirkt, indem er zunächst versucht hat, den Begriff der Katalyse faßbar zu definieren. Er findet das Wesen der Katalyse in der Geschwindigkeitsänderung eines chemischen Vorganges durch die Gegenwart eines fremden Stoffes, den er „Katalysator" nennt. „Ein Katalysator ist jeder Stoff, der, ohne im Endprodukt einer chemischen Reaktion zu erscheinen, ihre Geschwindigkeit verändert[1]). Es ist hier nicht der Ort, die Frage aufzuwerfen, ob diese Definition wirklich allgemein durchführbar ist und vor allem ob sie sich in dieser so sehr heterogene Dinge zusammenfassenden Form als praktisch erweisen wird. Jedenfalls ist die Analogisierung der Enzymwirkungen mit den einfachsten katalytischen Prozessen der Chemie durch das eingehendere Studium der letzteren von seiten OSTWALD's und seiner Schüler für die Auffassung der ersteren außerordentlich fruchtbar geworden. Besonders die Arbeiten von BREDIG[2]), der die Metalle in ihrem kolloiden Zustande direkt als „anorganische Fermente" bezeichnet, haben eine solche Fülle von

1) OSTWALD, „Ueber Katalyse". Verhandl. d. Hamburger Versammlung deutsch. Naturf. u. Aerzte, Teil 1, 1902, p. 184.

2) BREDIG u. R. MÜLLER VON BERNECK, „Ueber anorganische Fermente". In Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 31, 1899, p. 258. — BREDIG, „Anorganische Fermente", Leipzig 1901.

interessanten Uebereinstimmungen zwischen diesen und den organischen Enzymen zum Teil neu entdeckt, zum Teil näher beleuchtet, daß man hinsichtlich der Wirkungsweise beider wohl ohne allzu schwere Bedenken das gleiche Prinzip voraussetzen darf.

Das gewöhnlich als Paradigma citierte Beispiel einer katalytischen Wirkung ist bekanntlich die Katalyse des Wasserstoffsuperoxyds durch Platin. Nach der von BREDIG auf Grund der HABERschen Untersuchungen neuerdings gegebenen Formulierung ist der Vorgang dabei folgender:

1) $yH_2O_2 + nPt = Pt_nO_y + yH_2O$

2) $Pt_nO_y + yH_2O_2 = nPt + yH_2O + yO_2$

Das heißt: Das Platin reißt aus dem Molekül des Wasserstoffsuperoxyds ein Atom Sauerstoff heraus, bildet selbst ein Oxyd und giebt beim Hinzutritt neuer Wasserstoffsuperoxyd-Moleküle wieder Sauerstoff ab, indem derselbe mit dem zweiten Atom Sauerstoff eines Wasserstoffsuperoxyd-Moleküls sich zu austretenden Sauerstoffmolekülen vereinigt. Schält man aus diesem Vorgang das Prinzip heraus, so liegt es in der Bildung und dem Wiederzerfall eines Zwischenproduktes. Der katalytisch wirkende Stoff fesselt durch seine Affinität einen Bestandteil der Verbindung, die er dadurch spaltet, und giebt denselben an einen Körper mit stärkerer Affinität wieder ab, so daß der Katalysator immer wieder für neue Spaltungen zur Verfügung steht.

Dieses Prinzip ist offenbar ziemlich weit verbreitet. So liegt es z. B. nach der bereits sehr alten und noch immer allgemein gebräuchlichen Auffassung von CLÉMENT und DÉSORMES dem Bleikammerprozeß bei der Herstellung der englischen Schwefelsäure zu Grunde, wo die Oxyde des Stickstoffes die Rolle des Katalysators spielen, indem sie einerseits fortwährend Sauerstoff aus der Luft aufnehmen und Salpetersäure bilden, andererseits fortwährend Sauerstoff an die schwefelige Säure abgeben und dieselbe zu Schwefelsäure oxydieren. Auch die Reduktion des Indigblaues zu Indigweiß durch Traubenzucker in einer mit kohlensaurem Natron versetzten Lösung und die fortwährende Reoxydation des Indigweißes zu Indigblau bei Zutritt von Luftwasserstoff beruht jedenfalls auf dem gleichen Prinzip. In diesem Falle ist der Indigofarbstoff der Katalysator. Ferner dürfte hierher gehören die Oxydation des Trimethylamins und seine Reduktion durch reduzierende Substanzen und noch manches andere Beispiel. Indessen sind alle diese Prozesse bisher noch nicht so gründlich auf die bei ihnen ablaufenden Zwischen-

reaktionen hin durchgearbeitet, daß ihre Auffassung als katalytische Prozesse im Sinne der Platinkatalyse des Wasserstoffsuperoxyds schon genügend gesichert erschiene.

Es soll hier nicht unerwähnt bleiben, daß möglicherweise der Reaktionsmechanismus auch bei der Wasserstoffsuperoxyd-Katalyse sogar in wesentlich anderer Gestalt sich vollzieht als die hier zu Grunde gelegte, schon von TRAUBE vertretene Auffassung ihn darstellt, wonach das Wasserstoffsuperoxyd zugleich Oxydations- und Reduktionsmittel ist. So vertritt MANCHOT [1]), wie ich einer persönlichen Mitteilung seinerseits entnehme, auf Grund seiner Untersuchungen über die Superoxyde des Eisens und die katalytischen Wirkungen der Eisensalze [1]), die Anschauung, daß das Wasserstoffsuperoxyd lediglich peroxydierend auf das Metall wirkt und daß die Sauerstoffentwickelung dann auf einem spontanen Zerfall der Superoxyde beruht. Wie dem aber auch sei, in jedem Falle haben wir dasselbe Prinzip, daß eine bestimmte Verbindung, im vorliegenden Falle ein Metalloxyd, fortwährend zerfällt und sich wieder bildet.

Macht man die Annahme, daß den Wirkungen der Enzyme das gleiche Prinzip zu Grunde liegt wie dieser Gruppe von katalytischen Vorgängen, so sind die eigenartigen enzymatischen Prozesse in der organischen Natur auf ein ungemein einfaches Schema zurückgeführt. Eine solche Annahme aber hat durchaus nichts gegen sich. Im Gegenteil, sie ist im höchsten Grade wahrscheinlich, wenn sie auch naturgemäß erst ihre endgiltige Bestätigung finden kann, nachdem die Enzyme hinsichtlich ihrer chemischen Konstitution genau bekannt und die Zwischenreaktionen bei ihrer Wirkung wirklich ermittelt sind.

Bei einer Gruppe von Enzymen wird diese Annahme besonders plausibel.

Die soeben genannten Beispiele von katalytischen Prozessen haben das Gemeinsame, daß bei ihnen der Katalysator die Rolle eines Sauerstoffüberträgers spielt. Infolge seiner Affinität zum Sauerstoff bindet er den Sauerstoff an sich, um ihn an einen Stoff mit größerer Sauerstoffaffinität wieder abzugeben. In diesem Punkte nun besteht eine vollkommene Analogie mit der erst in neuerer Zeit bekannt gewordenen Gruppe von Enzymen, die als „Oxydasen“ bezeichnet zu werden pflegen. Diese Stoffe, wie die Laccase, Tyro-

---

1) W. MANCHOT u. O. WILHELMS, „Ueber Superoxyde des Eisens und die katalytische Wirkung der Eisensalze“. Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 34, 1901, p. 2479.

sinase, Schinoxydase, Katalase und andere, die besonders im Pflanzenreich, aber auch im Tierkörper eine große Verbreitung zu besitzen scheinen, stimmen in ihrer Wirkung als Sauerstoffüberträger in jeder Hinsicht mit den genannten Katalysatoren vom Typus des Platinmoors überein.

Hier ist nun der Punkt, wo sich die Erörterung der eben aufgeworfenen Frage nach der Möglichkeit synthetisierender Enzymwirkungen aufnehmen läßt. Ich glaube, daß man diese Möglichkeit im Prinzip nicht leugnen kann. Macht man die Annahme, daß das Prinzip der Enzymwirkungen dasselbe ist wie bei den Katalysen vom Typus der Spaltung des Wasserstoffsuperoxyds, durch Platin, so ist es offenbar denkbar, daß der bei der Zwischenreaktion vom Enzym gebundene Körper bei seiner Abgabe an einen anderen mit letzterem zusammen sich zu einer komplizierteren Verbindung vereinigen kann. Um bei dem konkreten Falle der Sauerstoffübertragung durch ein Enzym zu bleiben, so ist es durchaus nicht nötig, daß der vom Enzym an einen Körper mit größerer Sauerstoffaffinität abgegebene Sauerstoff zu einer oxydativen Spaltung des letzteren führt, sondern er kann direkt zum Aufbau eines stabilen Oxyds benutzt werden. Es wäre das im Prinzip der einfachste Fall einer synthetisierenden Wirkung eines Enzyms. In der That liefert nun wieder das Beispiel des Platins einen wohlbekannten Beleg für ein solches Vorkommen. Der vom Platin gefesselte Sauerstoff der Luft kann direkt zur Synthese von Wasser verwendet werden, wenn man über Platinschwamm einen Wasserstoffstrom streichen läßt, wie es im DÖBEREINER'schen Feuerzeug geschieht. Ebenso vermag das Platin durch Sauerstoffübertragung aus niederen Oxydstufen höhere aufzubauen. Das Platin wirkt hier also genau im Sinne eines Enzyms, indem es, ohne an Menge abzunehmen, eine unbegrenzte Wirksamkeit entfalten kann, aber nicht eine spaltende, sondern eine synthetisierende. Der Ausdruck „Katalyse", der nach der umfassenden Anwendung, die ihr OSTWALD zu geben sucht, auch diesen Fall einschließt, würde hier, genau genommen, mit dem Vorgang selbst im Widerspruch stehen, denn nicht um eine Katalyse (*καταλύω*), sondern um eine Synthese (*συντίτημι*) handelt es sich dabei. In der gleichen Weise aber könnte man sich Synthesen auch durch Enzyme vermittelt denken, und schließlich ebenso gut wie die einfachen Synthesen von Oxyden könnte man sich auch kompliziertere Synthesen als Enzymwirkungen vorstellen. Wenn das Enzym nicht wie die Oxydasen bloß Sauerstoff bei der Zwischenreaktion bindet, sondern eine größere Atomgruppe aus dem Verbande eines Moleküls heraus-

reißt und fesselt, um sie in toto oder unter Aufspaltung an ein Molekül mit stärkeren Affinitäten wieder abzugeben, so ist damit die Möglichkeit von komplizierteren Synthesen auf Grund des vorausgesetzten Prinzips der Enzymwirkungen ohne weiteres gegeben.

Mir scheint demnach, daß sich die Möglichkeit von Synthesen durch Enzyme auf Grund des hier vorausgesetzten Prinzips der Enzymwirkungen nicht bestreiten läßt. Dabei darf aber immerhin nicht vergessen werden, daß wir trotz allen Suchens solche synthetisierenden Enzyme in der lebendigen Substanz bisher noch nicht mit Sicherheit gefunden haben. Sie bleiben also zunächst hypothetisch.

Mit dem Nachweis der Möglichkeit von synthetisch wirkenden Enzymen dürften die wesentlichsten Schwierigkeiten, die der Auffassung der Lebensvorgänge als Fermentwirkungen im Wege stehen, beseitigt sein. Die assimilatorische Phase des Stoffwechsels würde als Ausdruck der Wirksamkeit solcher synthetisierender Enzyme gedacht werden können. Allein in einem Punkte bedarf es doch noch einer speciellen Hilfsannahme, wenn auch nicht notwendig eines neuen Prinzips. Die Thatsache der Vermehrung der lebendigen Substanz beim Wachstum scheint auf den ersten Blick noch nicht ohne weiteres als einfache Enzymwirkung verständlich, denn Enzyme, die sich vermehren, sind bisher nicht bekannt und finden auch im Gebiet der katalytischen Erscheinungen keinerlei Analogie. Eine Vermehrung der Enzyme muß aber stattfinden, wenn die lebendige Substanz wächst, wenn z. B. die Eizelle durch fortgesetzte Zellteilung sich zum vielzelligen Organismus entwickelt. Für die Erklärung dieser Thatsache sind bei der Annahme von Enzymwirkungen zwei Möglichkeiten gegeben: entweder entstehen bei den chemischen Umsetzungen, welche die Enzyme hervorrufen, wieder Enzyme und zwar alle bereits vorhandenen oder wenigstens zur Unterhaltung des Stoffwechsels nötigen Enzyme oder die Enzyme selbst haben die Fähigkeit, durch immer neue Anlagerung gleichartiger Atomkomplexe an ihr eigenes Molekül an Masse zuzunehmen, d. h. zu wachsen, etwa so, wie die Moleküle der Monosaccharide durch Polymerisation unter Anhydrierung zu Polysacchariden wachsen. Im ersteren Falle würde das Prinzip der Enzymwirkung allein hinreichen, die Wachstumserscheinungen zu erklären, im letzteren würde zur Annahme der Enzymwirkung noch ein neues Prinzip hinzukommen, das wir von den bisher bekannten Enzymen nicht kennen. Welche von beiden Annahmen die zweckmäßigere ist, soll hier nicht erörtert werden.

Was hat also die bisherige Betrachtung ergeben? Sie hat zu einer Reihe von Annahmen geführt, die in toto die Möglichkeit zu eröffnen scheinen, die ganze Kette der Stoffwechselprozesse als eine Reihe von Enzymwirkungen aufzufassen. Diese Annahmen waren folgende:

1) Die organischen Enzyme wirken nach dem Prinzip der Katalysatoren vom Typus des Platinmoors bei der Spaltung von Wasserstoffsuperoxyd.

2) Dieses Prinzip beruht auf der Bildung von labilen Zwischenprodukten, die immer wieder zerfallen und immer wieder neu entstehen.

3) Es giebt in der lebendigen Substanz Enzyme, die auch kompliziertere Synthesen zu vermitteln im stande sind.

4) Die Enzyme der lebendigen Substanz haben die Fähigkeit, bei ihrer Thätigkeit neue Enzymmengen zu bilden.

Das wären die allernötigsten physikalisch-chemischen Voraussetzungen, welche die Enzymhypothese des Stoffwechsels machen müßte, um die Lebenserscheinungen zu erklären. Aber sehen wir genau zu, was diese Voraussetzungen bedeuten, so ist das Ergebnis etwas überraschend. Diese Voraussetzungen enthalten nichts anderes als die Annahme, daß bereits das Molekül der Enzyme Substrat eines Stoffwechsels ist.

Die Entwickelung der Biogenhypothese.

Von ganz anderen Beobachtungen und Ueberlegungen aus, als die im vorigen Abschnitt besprochenen sind, haben sich seit langer Zeit in der Physiologie allmählich gewisse Grundanschauungen über die Vorgänge in der lebendigen Substanz herausgebildet, deren Kern wesentlich in demselben Prinzip besteht, wie das, zu dem die konsequente Durchführung der Enzymhypothese oben geführt hat, wenn auch äußerlich für den, der beide Anschauungen nicht genauer analysiert und in ihre Konsequenzen verfolgt, scheinbar eine große Verschiedenheit der Grundgedanken vorhanden ist. In dem Entwickelungsgang dieser zweiten Anschauung, deren Keime übrigens wesentlich älter sind als die Hoppe-Seyler'sche Enzymhypothese, hat der Begriff des Enzyms oder Ferments überhaupt niemals Verwendung gefunden. Diese zweite Hypothese hat sich ganz allmählich aus den Arbeiten einer Reihe von Forschern, von denen der eine

diesen, der andere jenen Punkt hinzuthat, gewissermaßen als Niederschlag abgeschieden, als ein Niederschlag, in dem allerdings mancherlei Verunreinigungen mit ausgefallen sind, die nicht zum eigentlichen Wesen der Hypothese gehören, die aber leicht davon geschieden werden können.

Der Grundgedanke dieser Vorstellung ist der, daß der Stoffwechsel der lebendigen Substanz in letzter Hinsicht auf dem fortwährenden Zerfall und der fortwährenden Neubildung einer sehr labilen chemischen Verbindung beruht. Die Ursache des Stoffwechsels der Zelle wird also verlegt in den Stoffwechsel einer chemischen Verbindung. Man sieht, es ist dieselbe Eigenschaft, die oben den Enzymen beigelegt wurde, welche auch nach dieser Auffassung die Lebenserscheinungen erzeugt, nur daß nach dieser letzteren Hypothese, die bereits viel mehr durchgearbeitet erscheint, die Vielheit der mit einem Stoffwechsel begabten Verbindungen vermieden ist und daß der ganze Stoffwechsel der lebendigen Substanz einen durchaus einheitlichen kausalen Mittelpunkt gewinnt, an den sich alle einzelnen Vorgänge angliedern.

Um die Begründung dieser Hypothese in ihrem Grundgedanken wie in ihren weiteren Einzelheiten zu würdigen, muß man alle die Momente, die zu ihrer allmählichen Entwickelung geführt haben, historisch verfolgen.

1. L. Hermann.

Die grundlegenden Ideen dieser Hypothese hat Hermann [1]) bereits im Jahre 1867 geäußert, freilich ohne die Absicht zu haben, damit eine allgemeine Theorie der Vorgänge in der lebendigen Substanz zu begründen. Es kam Hermann allein darauf an, einen Einblick in die Vorgänge bei der Muskelkontraktion zu gewinnen. Die Arbeit Hermann's über den Gaswechsel der Muskeln, die bereits die wesentlichsten Punkte der Hypothese in außerordentlich klarer und konsequenter Ableitung entwickelt, ist leider heute nicht mehr so bekannt, wie sie verdient, und so kommt es, daß das Verdienst Hermann's mit Unrecht in dieser Hinsicht ganz hinter die spätere Arbeit Pflüger's zurückgetreten ist.

Aus der von ihm experimentell festgestellten Thatsache, daß der ausgeschnittene Muskel, aus dem kein Sauerstoff auspumpbar ist,

1) L. Hermann, „Untersuchungen über den Stoffwechsel der Muskeln, ausgehend vom Gaswechsel derselben“, Berlin 1867.

lange Zeit im sauerstofffreien Medium arbeiten und Kohlensäure, sowie eine „fixe Säure“ (Milchsäure) produzieren kann, zieht HERMANN den Schluß, daß der Sauerstoff in einer chemischen Verbindung des Muskels enthalten sein muß, die bei der Thätigkeit zerfällt und dabei Kohlensäure und Milchsäure liefert. Indessen sind Kohlensäure und Milchsäure nicht die einzigen Produkte, die bei der Thätigkeit des Muskels entstehen. Indem HERMANN die Starrezustände des Muskels einem eingehenden Vergleich mit der Kontraktion desselben unterzieht, kommt er zu dem Schluß, daß beide weitgehende Analogieen miteinander besitzen und daß nicht nur bei der Muskelstarre, sondern auch bei der Kontraktion eine Ausscheidung des Myosins in gallertiger Form erfolgt, die in ihren Anfangsstadien, ehe die Gerinnung vollständig ist, durch Zusatz von Blut wieder zur Lösung gebracht werden kann. Diese Ausscheidung des Myosins bei der Muskelthätigkeit bringt HERMANN in ursächlichen Zusammenhang mit dem Zerfall der die Kohlensäure und Milchsäure bildenden chemischen Verbindung in der Weise, daß er sich vorstellt, diese hypothetische Verbindung zersetze sich in der Ruhe allmählich, bei der Thätigkeit lebhafter und liefere dabei als Zersetzungsprodukte Myosin, Kohlensäure, Milchsäure und vielleicht noch andere Substanzen. Während aber die stickstofffreien Zersetzungsprodukte, wie Kohlensäure und wahrscheinlich auch Milchsäure vom Muskel ausgeschieden werden, bleibt das stickstoffhaltige Myosin zurück, denn FICK und WISLICENUS konnten bekanntlich nachweisen, daß keine Steigerung der Stickstoffausscheidung bei der Muskelthätigkeit gegenüber der Ruhe zu finden ist. Es muß also das Myosin wieder Verwendung finden im Muskel, und da dasselbe durch Zufuhr von Blut wieder zur Lösung gebracht werden kann, während der Muskel sich gleichzeitig wieder erholt und von neuem arbeitsfähig wird, so schließt HERMANN, „daß die Restitution des Muskels ein synthetischer Prozeß ist, zu welchem das Blut Sauerstoff und jedenfalls (für die weggeführte Kohlensäure) einen kohlenstoffhaltigen Körper liefert, der Muskel aber das vom Zerfall herrührende Myosin“ (p. 81). „Es ist . . . hiernach . . . der Zerfall eines stickstoffhaltigen Körpers das Substrat der Muskelaktion. Allein von den Zerfallsprodukten, unter denen Kohlensäure, fixe Säure und ein gallertig auftretender Eiweißkörper (Myosin) angedeutet sind, wird mindestens der letztere, vielleicht auch die fixe Säure zum Wiederaufbau des ursprünglichen Körpers mitverwandt, und nur von der Kohlensäure ist es sicher, daß sie den Muskel und

den Organismus verläßt" (p. 92). Das Prinzip der Muskelaktion besteht also nach HERMANN in dem fortwährenden Zerfall und der restitutiven Synthese einer komplizierten stickstoffhaltigen Verbindung. Ueber das Wesen dieser hypothetischen Verbindung sagt er: „Dieselbe ist nach dem hier Gesagten ein höchst unbeständiger, im Muskelinhalt gelöster Körper, der schon bei Zimmertemperatur schnell unter Bildung von Kohlensäure, Milchsäure und einem zuerst gallertigen, dann flockigen Myosingerinnsel zerfällt; anscheinend kann sie nur bei Temperaturen von höchstens 0° dauernd bestehen. In Bezug auf Kompliziertheit der Zusammensetzung würde sie etwa mit dem Hämoglobin in gleicher Linie stehen, welches ja ebenfalls komplizierter gebaut ist, als die Eiweißkörper" (p. 82). HERMANN's Untersuchungen brachten in ihrem thatsächlichen, wie in ihrem spekulativen Teil also zugleich eine neue Stütze für die schon von früheren Autoren mehrfach geäußerte Vorstellung, daß die Kohlensäurebildung im Muskel nicht auf einer direkten Oxydation des mit den Nahrungsstoffen aufgenommenen Kohlenstoffs beruht, sondern vielmehr auf einer Umlagerung des schon im Muskel vorher aufgehäuften und chemisch gebundenen Sauerstoffs.

2. E. PFLÜGER.

Bezogen sich HERMANN's theoretische Erwägungen allein auf die Vorgänge bei der Muskelkontraktion, so versuchte PFLÜGER[1]) acht Jahre später, im Jahre 1875, eine allgemeine Theorie der Vorgänge in der lebendigen Substanz zu entwickeln, die im wesentlichen das gleiche Prinzip zum Ausdruck brachte, zugleich aber noch einige neue Gesichtspunkte von Bedeutung hinzufügte.

In seiner bekannten Arbeit über die physiologische Verbrennung, in der er merkwürdigerweise die HERMANN'schen Ideen nicht verwertet, sucht PFLÜGER die von HERMANN durch seinen Muskelversuch experimentell begründete, schon vorher in ähnlicher Form von TRAUBE und anderen geäußerte Ansicht, daß die Kohlensäurebildung kein einfacher Oxydations-, sondern ein komplizierter Dissociationsvorgang sei, durch ein dem HERMANN'schen analoges Experiment am ganzen Frosch nochmals zu erhärten. Es gelang ihm, einen Frosch bei einer Temperatur von wenigen Graden über 0 in einer sauerstofffreien Atmosphäre 25 Stunden lebensfähig zu erhalten und während der Zeit eine beträchtliche Kohlensäureabgabe zu beobachten.

1) PFLÜGER, „Ueber die physiologische Verbrennung in den lebendigen Organismen". In PFLÜGER's Arch., Bd. 10, p. 251, 1875.

Indem er die Annahme macht, daß der lebendige Inhalt des Organismus aus Eiweiß besteht, das er im Gegensatz zu den uns bekannten toten Eiweißkörpern als „lebendiges Eiweiß“ bezeichnet, gelangt er wie Hermann zu der Vorstellung, daß die Kohlensäurebildung auf dem Zerfall labiler Eiweißmoleküle beruhe, bei dem die stickstoffhaltigen Zerfallsprodukte die Fähigkeit haben, sich immer wieder mit Hilfe der Fette und Kohlehydrate der Nahrung zu „lebendigen Eiweißmolekülen“ zu regenerieren. Diesem Grundgedanken fügt Pflüger aber nunmehr noch einige neue Momente hinzu, von denen namentlich die Anschauungen über die Ursachen der großen Labilität des lebendigen Eiweißes von Bedeutung sind. Pflüger sucht die Ursachen der außerordentlichen Zersetzlichkeit des lebendigen Eiweißes in zwei Momenten. Zunächst in der intramolekularen Einfügung des Sauerstoffs. Sein Versuch am Frosch im sauerstofffreien Medium zeigte ihm, daß die Kohlensäureabgabe noch stundenlang fortbestehen kann, ohne daß freier Sauerstoff im Organismus vorhanden ist, daß mit der Abnahme und dem Aufhören der Kohlensäurebildung auch die Erregbarkeit der Organe verschwindet, daß letztere aber durch neue Sauerstoffzufuhr nach einiger Zeit wiederhergestellt werden kann. Daraus geht hervor, „daß es der intramolekulare Sauerstoff ist, welcher die Reizbarkeit wesentlich mitbedingt“. Daß aber durch Einfügung von Sauerstoff in organische Moleküle die Zersetzlichkeit derselben thatsächlich ungemein gesteigert wird, zeigt die Chemie auf Schritt und Tritt, denn da nach der Einfügung von Sauerstoff die Möglichkeit der Bildung von Kohlensäure und Wasser durch Umlagerung der Atome gegeben ist, so werden sich diese äußerst stabilen Gruppierungen infolge der starken Affinitäten des Sauerstoffs zum Kohlenstoff und Wasserstoff bilden und als Wassermoleküle und Kohlensäuremoleküle austreten. Ein zweites Moment, das die Zersetzlichkeit des lebendigen Eiweißes mitbedingt, sieht Pflüger in der Anwesenheit des von ihm im lebendigen Eiweiß im Gegensatz zum toten Eiweiß hypothetisch angenommenen Cyanradicals, das bekanntlich allen seinen Verbindungen durch seine große Neigung zur Dissociation einen sehr bedeutenden Grad von Zersetzlichkeit verleiht. Daß aber das Cyanradical gerade das Moment ist, welches das lebendige Eiweiß vom toten Eiweiß unterscheidet, geht für Pflüger daraus hervor, daß die charakteristischen stickstoffhaltigen Zersetzungsprodukte der lebendigen Substanz, wie Harnstoff, Harnsäure, Kreatin etc., entweder selbst das Cyanradical im Molekül besitzen, oder daß sie aus Cyanverbindungen künstlich hergestellt werden können, während bei der oxydativen

Spaltung des toten Eiweißes niemals diese charakteristischen Verbindungen entstehen sollen. Durch die intramolekulare Einfügung des Sauerstoffs in das lebendige Eiweißmolekül wird dem Kohlenstoffatom des Cyans Gelegenheit gegeben, sich unter Umlagerung mit zwei Sauerstoffatomen zu vereinigen und als Kohlensäure auszutreten. Schließlich sei noch ein Punkt der PFLÜGER'schen Hypothese erwähnt, der die Wachstums- und Fortpflanzungserscheinungen der lebendigen Substanz verständlich zu machen sucht, das ist die Annahme, daß das lebendige Eiweißmolekül selbst schon durch Polymerisierung zu wachsen vermag, eine Annahme, die gestützt wird dadurch, daß an sich viele Kohlenstoffverbindungen die Neigung haben, durch Polymerisierung zu wachsen, und daß besonders auch die Verbindungen der Cyangruppe streben gleichartige Komplexe kettenartig aneinanderzufügen. Auf diese Weise können Moleküle von riesiger Größe entstehen, und so stellt sich auch PFLÜGER das lebendige Eiweiß als ein solches in nie endender Bildung begriffenes „Riesenmolekül" vor. Seine Hypothese zusammenfassend, sagt PFLÜGER zum Schluß: „Der Lebensprozeß ist die intramolekulare Wärme höchst zersetzbarer und durch Dissociation — wesentlich unter Bildung von Kohlensäure, Wasser und amidartigen Körpern — sich zersetzender, in Zellsubstanz gebildeter Eiweißmoleküle, welche sich fortwährend regenerieren und auch durch Polymerisierung wachsen" (p. 343).

3. W. DETMER.

Aehnliche Anschauungen wie HERMANN und PFLÜGER äußerte in einer Reihe von pflanzenphysiologischen Arbeiten seit dem Jahre 1880 auch DETMER [1]). DETMER nimmt ebenfalls als den Mittelpunkt des chemischen Geschehens in der lebendigen Substanz eine labile Eiweißverbindung an, die fortwährend sich zersetzt und wieder regeneriert. Bei dem Zerfall dieser labilen Verbindung entsteht ein stickstoffhaltiger Atomkomplex, der sich wieder zum labilen Molekül regeneriert, und ein stickstofffreier, der durch Oxydation weiter gespalten wird. Nach DETMER erfolgt also die Oxydation nicht wie nach HERMANN und PELÜGER im labilen Molekül selbst durch Um-

1) DETMER, „Vergleichende Physiologie des Keimungsprozesses der Samen", Jena 1880. — Derselbe, „Der Eiweißzerfall in der Pflanze bei Abwesenheit des freien Sauerstoffes". In Ber. d. Deutsch. botan. Ges., Bd. 10, 1892.

lagerung des Sauerstoffs unter Dissociation, sondern erst nachträglich, nachdem das Molekül, das an sich ohne Sauerstoffaufnahme labil ist, sich dissociiert hat.

4. O. Loew.

Ebenfalls zur Annahme labiler Eiweißkörper als Erzeuger des Stoffwechsels der lebendigen Substanz gelangte im Anschluß an seine Untersuchungen über die Eiweißbildung in der Pflanze im Jahre 1880 O. Loew [1]). Freilich weicht Loew in der Auffassung der Art und Weise, wie diese labilen Eiweißkörper den Stoffwechsel erzeugen, wesentlich von dem Grundprinzip Hermann's und Pflüger's ab; indessen sucht er doch die Vorstellungen über die Natur des labilen Eiweißes etwas weiter auszubauen und liefert dadurch einen Beitrag zu der Entwicklung der hier in Rede stehenden Hypothese. Loew faßt den Begriff „Protoplasma" im chemischen Sinne auf und macht die Annahme, daß das Protoplasma seine Lebenseigenschaften seiner Natur als labiler Proteïnkörper verdanke. Beim Absterben geht nach Loew das labile Eiweiß im wesentlichen durch eine Umlagerung gewisser Atome in eine isomere stabile Modifikation über („Chem. Energie", p. 28). Als Ursachen der Labilität des lebendigen Eiweißes sucht Loew im Anschluß an seine Ansicht, daß das Eiweiß in der Pflanze aus Formaldehyd und Ammoniak synthetisch gebildet werde, die Anwesenheit von Aldehydgruppen und Amidogruppen im labilen Proteïnmolekül wahrscheinlich zu machen. Beide Körper zeichnen sich bekanntlich durch besondere chemische Aktivität aus. Als Stützen dieser Hypothese führt Loew an, daß es ihm gelungen ist, in vielen Pflanzenzellen einen sehr labilen Eiweißkörper, das „Protoproteïn", als Reservematerial nachzuweisen, der in chemischer Beziehung sich durch Aldehydeigenschaften auszeichnet, also beispielsweise Silberlösungen reduziert. Amidogruppen treten aber sogar noch in den Spaltungsprodukten der toten Eiweißkörper auf. Ferner findet Loew, daß alle Stoffe, die auf labile Aldehyd- und Amidogruppen leicht einwirken, — auf Aldehydgruppen z. B. Hydroxylamin, Phenylhydrazin, Blausäure, Schwefelwasserstoff, auf Amido-

1) O. Loew, „Eine Hypothese über die Bildung des Albumins". In Pflüger's Arch., Bd. 22, 1880. — Derselbe und Bokorny, „Ein chemischer Unterschied zwischen lebendigem und totem Protoplasma". In Pflüger's Arch., Bd. 25, 1881. — Derselbe, „Ein weiterer Beweis, daß das Eiweiß des lebenden Protoplasmas eine andere chemische Konstitution besitzt, als das abgestorbene". In Pflüger's Arch., Bd. 30, 1883. — Derselbe, „Die chemische Energie der lebenden Zellen", München 1899.

gruppen z. B. Dicyan, salpetrige Säure, Formaldehyd etc. — auch für die lebendige Substanz als außerordentlich starke Gifte sich erweisen, während wenigstens die auf Aldehydgruppen wirksamen Stoffe mit totem Eiweiß gar nicht reagieren (Ch. E., p. 144). Die auf Amidogruppen einwirkenden Stoffe wirken auch auf totes Eiweiß, weil dieses ja auch noch Amidogruppen enthält. Den Lebensvorgang denkt sich LOEW auf Grund dieser Hypothese folgendermaßen. Die labilen Proteïnkörper übertragen die pendelartigen Schwingungen ihrer labilen Atome (etwa im Sinne der alten LIEBIG'schen und NÄGELI'schen Theorie der Fermentwirkung) auf die Atome thermogener Verbindungen (Kohlehydrate, Fette) und bringen diese dadurch ebenfalls in einen labilen Zustand, so daß sie sich schon bei niedrigerer Temperatur als außerhalb des Körpers oxydieren können. Der Sauerstoff verbrennt aber unter normalen Bedingungen nur die thermogenen Verbindungen, nicht die labilen Proteïne. Dafür steigert nun die bei der Oxydation der thermogenen Stoffe frei werdende Wärme ihrerseits wieder die Labilität der Proteïne u. s. f. (Ch. E., p. 166). In der Verlegung der Oxydationsvorgänge außerhalb des labilen Eiweißmoleküls berührt sich also LOEW mit DETMER. Nach DETMER, wie nach LOEW ist die Ursache der Labilität des lebendigen Eiweißes im Gegensatz zur PFLÜGER'schen Anschauung gar nicht in der intramolekularen Einfügung des Sauerstoffs zu suchen, sondern im Besitz an sich schon labiler Atomgruppen.

5. P. EHRLICH.

Einen sehr bedeutsamen Gedanken fügte im Jahre 1885 EHRLICH [1]) den theoretischen Anschauungen über die Vorgänge in der lebendigen Substanz hinzu. EHRLICH erinnert an eine in der Physiologie bereits von HOPPE-SEYLER betonte chemische Thatsache, nämlich daß gewisse charakteristische Eigenschaften einer chemischen Verbindung nicht an das ganze Molekül, sondern nur an bestimmte Atomgruppen desselben allein gebunden sind. Diese Thatsache wendet er, von den PFLÜGER'schen Anschauungen ausgehend, auf das lebendige Eiweißmolekül an, indem er an diesem einen „Leistungskern", an dessen chemische Struktur die specifischen Zellleistungen geknüpft sind, und die „Seitenketten", die ihre Sondereigenschaften haben, unterscheidet. Die Vorgänge der Atmung verlegt EHRLICH in die Seitenketten: „Alles weist darauf hin, daß

1) P. EHRLICH, „Das Sauerstoffbedürfnis des Organismus. Eine farbenanalytische Studie", Berlin 1885.

eben die indifferenten Seitenketten es sind, die den Ausgangs- und Angriffspunkt der physiologischen Verbrennung darstellen, indem ein Teil von ihnen die Verbrennung durch Sauerstoffabgabe vermittelt, der andere hierbei konsumiert wird" (p. 10). Der Verbrennung folgt die Regeneration der ausgetretenen Atomgruppen, die sich EHRLICH in der Weise denkt, „daß gewisse Orte des Leistungskerns verbrennbare Molekülgruppen ähnlich anziehen und fixieren können, wie andere den Sauerstoff, und daß ebenso wie die Regeneration des Sauerstoffs, so auch die Erneuerung der nutritiven Seitenketten erfolgt" (p. 11). Diese Grundidee von der Funktion der Seitenketten, die er hier speziell auf die Vorgänge der physiologischen Verbrennung anwendet, hat EHRLICH später bekanntlich auch auf die Vorgänge der Immunisierung von Tieren gegen Bakteriengifte, ferner auf die enzymatischen Prozesse und viele ähnliche Vorgänge ausgedehnt, und die von ASCHOFF [1]) vor kurzem gegebene Uebersicht über die ganz enorme Fülle von neuen Erfahrungen, welche dieser Gedanke EHRLICH's im Gebiete der experimentellen Pathologie hervorgerufen hat, zeigt zur Genüge, wie außerordentlich fruchtbar die „Seitenkettentheorie" sich erweist.

6. F. J. ALLEN.

Schließlich verdienen noch die Betrachtungen Erwähnung, die 1899 F. J. ALLEN [2]) über die chemischen Vorgänge in der lebendigen Substanz veröffentlicht hat. ALLEN erörtert die Rolle, welche die charakteristischen Elemente der lebendigen Substanz in ihren leblosen Verbindungen wie auch in der lebendigen Substanz vor allem hinsichtlich des Energieumsatzes spielen, und findet dabei, daß der Stickstoff das am meisten aktive Element ist, indem es die größte Neigung zur Bildung unbeständiger Verbindungen hat. Der Stickstoff ist daher ganz besonders geeignet, durch Bindung und Wiederabgabe anderer Elemente, vor allem von Sauerstoff, stoffliche Umsetzungen zu vermitteln. Die explosiblen Verbindungen des Stickstoffs zeigen in dieser Beziehung viel Uebereinstimmung mit der lebendigen Substanz, und so liegt es nahe, die Ursache der Umsetzungen in der lebendigen Substanz, d. h. des Stoffwechsels speciell in den Eigenschaften des Stickstoffes zu suchen und zwar in den

1) L. ASCHOFF, „EHRLICH's Seitenkettentheorie und ihre Anwendung auf die künstlichen Immunisierungsprozesse. Zusammenfassende Darstellung". In Zeitschr. f. allgem. Physiol., Bd. 1, 1902, Referatteil p. 69.

2) F. J. ALLEN, „What is life?" In Proceedings of the Birmingham Natural History and Philosophical Society, Vol. 11, Part. 1, 1899.

Molekülen komplizierter stickstoffhaltiger Verbindungen. Indem der Stickstoff in diesen Molekülen fortwährend Sauerstoff bindet, wird Energie in ihnen in potentieller Form aufgehäuft, die Verbindungen werden labil. Der Sauerstoff geht bei erster Gelegenheit an den Kohlenstoff oder Wasserstoff, zu dem er größere Affinität hat, und bildet Kohlensäure und Wasser unter Energieabgabe. Im Gegensatz zu den leblosen explosiblen Stickstoffverbindungen zerfällt aber das aktive Molekül der lebendigen Substanz nicht ganz, sondern es bleibt der stickstoffhaltige Kern zurück in einem Zustande, in dem er sich mit Kohlenstoff, Wasserstoff, Sauerstoff wieder von neuem aufbauen kann. Die Arbeitsleistung, d. h. die Energieproduktion des aktiven Moleküls ist also nur an den Verbrauch von Kohlenstoff, Wasserstoff, Sauerstoff geknüpft und steigt oder sinkt mit diesem je nach der Stärke des Reizes, der den explosiven Zerfall herbeiführt. Dagegen liegt dem Verbrauch des Stickstoffes, der ebenfalls in der lebendigen Substanz stattfindet, ein ganz anderer Modus des Zerfalls zu Grunde. Dieser Zerfall geht ohne Beziehung zur Arbeitsleistung der lebendigen Substanz kontinuierlich vor sich und ist offenbar darauf zurückzuführen, daß der Stickstoff fortwährend die Neigung hat, in einen inaktiven Zustand überzugehen. Hinsichtlich des chemischen Baues des aktiven Moleküls der lebendigen Substanz äußert ALLEN folgende Anschauung: „It is a molecule of enormous size, and (so far as the dynamic elements are concerned) its various groups are linked together by many nitrogen atoms, which are placed internally but not in chain. It is not a proteid, a cyan-compound, an amid, an amine, nor an alkaloid, but something that can yield some of these during life and others at its death. Death consists in the relaxation of the strained relationship of the nitrogen to the rest of the molecule. When thus ‚the silver cord is loosed‘ the released groups fall into a state of repose. Most of these groups are proteids in which the N is peripheral, triad, and unoxidized, having yielded its O to some other element: if however such a proteid molecule be applied to a living cell, it can be linked on again by its N, which thus once more becomes central“ (p. 13).

Damit dürften die wichtigeren Arbeiten erschöpft sein. Zwar werden noch in manchen anderen Untersuchungen gelegentlich einzelne der hier referierten Ideen berührt, indessen wird in ihnen kein wesentlich neuer Punkt mehr hinzugefügt. Die hier verzeichneten Arbeiten

aber, mit Ausnahme vielleicht der Theorie von LOEW, die in anderer Richtung Beiträge liefert, gipfeln alle in dem Grundgedanken, daß im Mittelpunkt des Stoffwechsels eine höchst komplizierte, labile Verbindung steht, die durch ihren Aufbau und Zerfall die sämtlichen Stoffwechselprozesse unterhält.

Diese Verbindung wird fast allgemein als ein Eiweißkörper betrachtet und als „lebendiges Eiweiß" bezeichnet. Mir scheint diese Bezeichnung nicht berechtigt und zweckmäßig. Wie ich bereits bei der Besprechung der hier behandelten Fragen in der 1. Auflage meiner „Allgemeinen Physiologie"[1]) hervorgehoben habe, haben wir einerseits kein Recht, diese hypothetische Verbindung, auch wenn sie stickstoffhaltig ist und beim Tode der lebendigen Substanz Eiweiß liefert, selbst als Eiweißkörper aufzufassen, denn wir kennen keinen Eiweißkörper mit nur annähernd ähnlichen Eigenschaften. Die Labilität der hypothetischen Verbindung unterscheidet sie von allen bekannten Eiweißverbindungen. Andererseits liegt logisch ein Widerspruch darin, von einem „lebendigen Eiweißmolekül" zu sprechen, denn ein Molekül kann nicht lebendig sein. Lebendig ist nur etwas, was Lebenserscheinungen zeigt, d. h. was sich verändert. Das Molekül einer bestimmten Verbindung also, solange es als solches unverändert besteht, kann nicht lebendig genannt werden. Ich habe daher a. a. O. vorgeschlagen, diese hypothetische Verbindung wegen ihrer fundamentalen Beziehung zur Entstehung des Lebensprozesses als „Biogen" und, da es sich in verschiedenen Formen der lebendigen Substanz zweifellos um verschiedene Verbindungen dieser Art handelt, die ganze Gruppe derselben in chemischem Sinne als die Gruppe der „Biogene" zu bezeichnen, also nicht von „lebendigen Eiweißmolekülen", sondern von „Biogenmolekülen" zu sprechen.

Weitere Beiträge zum Ausbau der Biogenhypothese.

Stellt man sich auf den Boden der Biogenhypothese, deren eigentliches Wesen ich, wie nochmals hervorgehoben sei, in der Annahme einer selbst schon einem Stoffwechsel unterliegenden chemischen Verbindung erblicke, so entsteht die Frage: Welche speciellen Eigenschaften hat man auf Grund der Lebenserscheinungen den Biogenen beizulegen, und welche speciellen

1) MAX VERWORN, „Allgemeine Physiologie", 1. Aufl., Jena 1895.

Vorgänge hat man beim Stoffwechsel der Biogene anzunehmen?

Es sind in den oben referierten Arbeiten schon eine ganze Anzahl specieller Punkte in dieser Hinsicht berührt worden, indessen machen die einzelnen Autoren vielfach widersprechende Voraussetzungen, und nicht alle besonderen Annahmen sind brauchbar. Es ist daher zunächst erforderlich zu prüfen, welche speciellen Vorstellungen notwendig oder wenigstens zweckmäßig erscheinen für einen weiteren Ausbau des Grundgedankens.

1. Die Rolle des Sauerstoffs.

Eine fundamentale Frage ist die Frage nach der Rolle des Sauerstoffs beim Stoffwechsel der Biogene. Daß der Sauerstoff zur Erhaltung des Lebens unbedingt nötig ist, ist eine alte bekannte Erfahrung. Nicht gerade in besonders großer Zahl bekannt sind aber Fälle, die recht augenfällig zeigen, wie die Erregbarkeit der lebendigen Substanz in engster Abhängigkeit vom Sauerstoff steht, wie sie mit Zufuhr und Abschluß von Sauerstoff kommt und geht, ohne daß im letzteren Falle die Lebensfähigkeit gleich erlischt. Es sei hier kurz an die verhältnismäßig wenigen Beobachtungen dieser Art erinnert.

Eine der ältesten Beobachtungen dürfte die von KÜHNE [1]) sein, der bei seinen Untersuchungen an Amöben, Myxomyceten und Zellen aus den Staubfädenhaaren von Tradescantia fand, daß in reinem Wasserstoff die Bewegung und Erregbarkeit des Protoplasmas aufhört, um bei Zufuhr von Sauerstoff wiederzukehren. KÜHNE sagt: „Die Berührung mit dem Sauerstoff der Luft scheint das gewöhnlich wirkende Erregungsmittel zu sein, dem das erregbare Protoplasma vielleicht überhaupt den Antrieb zu seinen Bewegungen verdankt" (p. 105). Noch in seinen letzten Lebensjahren hat KÜHNE diese Untersuchungen wieder aufgenommen und mit vollkommeneren Methoden bestätigt [2]).

Ebenfalls von Untersuchungen an einzelligen Organismen, vor allem an den großen Rhizopoden des Roten Meeres, ausgehend, bin ich zu einer Theorie der Protoplasmabewegung gelangt [3]), welche im

1) KÜHNE, „Untersuchungen über das Protoplasma und die Kontraktilität", Leipzig 1864.

2) KÜHNE, „Ueber die Bedeutung des Sauerstoffs für die vitale Bewegung". I. und II. Mitteilung. In Zeitschr. f. Biol., 1898.

3) MAX VERWORN, „Die Bewegung der lebendigen Substanz. Eine vergleichend-physiologische Untersuchung der Kontraktionserscheinungen", Jena 1892.

wesentlichen auf der wichtigen Rolle des Sauerstoffs für Bewegung und Erregbarkeit des Protoplasmas beruht. Ich habe diese Theorie der Protoplasmabewegung später in einigen Einzelheiten ein wenig modifiziert[1]) und glaube, daß sie in dieser Form die wirklichen Verhältnisse im wesentlichen einwandsfrei zum Ausdruck bringen dürfte. Nach dieser Theorie wird die Oberflächenspannung nackter Protoplasmamassen durch Einfügung von Sauerstoff in die Moleküle der lebendigen Substanz lokal hier und dort verringert. Infolgedessen muß das Protoplasma an diesen Stellen centrifugal sich ins Medium hinein vorbuchten und Pseudopodien bilden (Expansionsphase). Mit der Einfügung des Sauerstoffs ist die lebendige Substanz aber gleichzeitig sehr labil geworden und zerfällt, in geringem Umfange dauernd spontan, in großem Umfange auf Reize hin. Durch den Zerfall ihrer Moleküle wird die Oberflächenspannung der lebendigen Substanz wieder größer. Infolgedessen muß ein Rückfließen des Protoplasmas in centripetaler Richtung eintreten (Kontraktionsphase). Die aus dem Zerfall hervorgegangenen stickstoffhaltigen Molekülreste besitzen aber die Fähigkeit der Regeneration mit Hilfe der vom Protoplasma und Zellkern gelieferten Stoffe. Haben sie sich mit diesen regeneriert, so haben sie wieder Affinität zum Sauerstoff des Mediums und werden wieder labil; die Oberflächenspannung des Protoplasmas verringert sich wieder, es tritt wieder centrifugale Strömung ein u. s. f. Nach dieser Theorie der Protoplasmabewegung liegt also die Ursache für die Bewegung in der Rolle des Sauerstoffs, und ich habe auf meiner letzten Reise nach dem Roten Meer 1894—1895 durch Versuche an Rhizoplasma Kaiseri[2]) zeigen können, daß bei Sauerstoffentziehung in der That zunächst die Expansionsphase, erst später sekundär auch die Kontraktionsphase der Protoplasmabewegung zum Stillstand kommt und daß die Erregbarkeit für mechanische Reize, die unter normalen Verhältnissen groß ist, in diesem Zustande vollkommen verschwindet. Nach Zufuhr von Sauerstoff aber beginnt innerhalb weniger Minuten sofort wieder die centrifugale Strömung, d. h. die Expansion der Pseudopodien von neuem. Diese Versuche

---

1) Max Verworn, „Allgemeine Physiologie," 3. Aufl., Jena 1901. p. 592 ff.

2) Max Verworn, „Zellphysiologische Studien am Roten Meer." In Sitzungsber. d. Kgl. preuß. Akad. d. Wissensch. zu Berlin, Bd. 46, 1896. — Derselbe, „Allgemeine Physiologie", 3. Aufl., Jena 1901 (mit Abbildung.), p. 296.

zeigen recht deutlich die enge Abhängigkeit der Bewegung der Erregbarkeit des Protoplasmas vom Sauerstoff.

Etwas weniger prägnant sind die Beobachtungen am Muskel. Der Muskel enthält so viel chemisch gebundenen Sauerstoff in sich, daß er lange Stunden hindurch in einem sauerstofffreien Medium arbeiten kann, so daß die Abhängigkeit seiner Erregbarkeit vom Sauerstoff weniger deutlich hervortritt. Dennoch haben schon die Versuche von KRONECKER [1]) und in der letzten Zeit noch klarer die von JOTEYKO [2]) eine solche Abhängigkeit erwiesen, indem sie zeigten, daß ein erschöpfter Froschmuskel seine Erregbarkeit nur durch neue Zufuhr von Sauerstoff wieder gewinnen kann. Auch für den Herzmuskel des Kaltblüters wie des Warmblüters ergiebt sich aus den zahlreichen Arbeiten von LUDWIG's Schülern CYON, LUCIANI, ROSSBACH, MERUNOWICZ, ferner von KLUG, YEO, HEFFTER, ALBANESE, OEHRWALL, und in neuester Zeit von LOCKE, PORTER, RUSCH und STRECKER das gleiche Verhältnis. Die Thätigkeit und Erregbarkeit des Herzens ist, wenn sie erloschen ist, durch Sauerstoffzufuhr wieder zu beleben.

Für den Gesamtorganismus zeigt der bekannte Stickstoffversuch PFLÜGER's [3]) die Abhängigkeit der Erregbarkeit vom Sauerstoff recht deutlich. Die Frösche PFLÜGER's, welche bei niedriger Temperatur in reinem Stickstoff gehalten wurden, verloren ganz allmählich, wenn auch erst nach langer Zeit, vollständig ihre Erregbarkeit und gewannen sie selbst nach 25-stündigem Aufenthalt in Stickstoff wieder, wenn sie an atmosphärische Luft gebracht wurden.

Bei weitem am augenfälligsten aber veranschaulichen die unmittelbare Abhängigkeit der Erregbarkeit vom Sauerstoff die Versuche, welche ich vor wenigen Jahren über die Erschöpfung und Erholung der nervösen Centra des Rückenmarks mitgeteilt habe [4]). Wenn man bei einem Frosch das Blut verdrängt durch eine physio-

---

1) KRONECKER, „Ueber die Ermüdung und Erholung der quergestreiften Muskeln". In Ber. der Ges. d. Wiss. zu Leipzig, math.-phys. Klasse, 1871.

2) JOTEYKO, „La fatigue et la respiration élémentaire du muscle". Paris 1896.

3) PFLÜGER, „Ueber die physiologische Verbrennung in den lebendigen Organismen". In PFLÜGER's Arch., Bd. 10, 1875.

4) MAX VERWORN, „Ermüdung, Erschöpfung und Erholung der nervösen Centra des Rückenmarkes. Ein Beitrag zur Kenntnis der Lebensvorgänge in den Neuronen". In Arch. f. Anat. u. Physiol. (Physiol. Abt.) 1900 (Suppl.). — Derselbe, „Ermüdung und Erholung". In Berliner klin. Wochenschr., 1901, No. 5.

logische Kochsalzlösung von 0,6—0,8 Proz., die vollständig sauerstofffrei gemacht ist, und die Erregbarkeit der Ganglienzellen des Rückenmarks durch Vergiftung mit Strychnin bis zum äußersten steigert, so arbeiten die Neurone bei dauernder Durchspülung mit der indifferenten Flüssigkeit auf das angestrengteste unter völligem Abschluß jeden Nährmaterials und erschöpfen ihren Sauerstoffvorrat verhältnismäßig schnell. Nach weniger als einer Stunde ist die Reflexerregbarkeit vollkommen erloschen, auch die stärksten Reize vermögen keine Reflexwirkung mehr hervorzurufen. Spült man jetzt statt der sauerstofffreien eine mit Sauerstoff gut geschüttelte Kochsalzlösung hindurch, so erholt sich der Frosch in wenigen Minuten und zeigt sofort wieder die enorme Höhe der Reflexerregbarkeit, wie sie die Strychninwirkung charakterisiert. Jede Unterbrechung der Durchspülung aber macht in wenigen Minuten, ja wenn die Durchspülung nur kurz war, in wenigen Sekunden wieder von neuem völlige Unerregbarkeit, jede Neuzufuhr von sauerstoffhaltiger Lösung stellt aber sofort die enorme Erregbarkeit wieder her. Man kann diesen Wechsel fortwährend wiederholen, und ich wüßte nichts, was auch nur in ähnlich anschaulicher Weise die physiologische Wirkung des Sauerstoffs demonstrieren könnte wie diese Versuche.

Nach allen diesen Erfahrungen kann es also keinem Zweifel mehr unterliegen, daß die lebendige Substanz ihre Erregbarkeit erhält durch die Aufnahme von Sauerstoff. Da aber nach den Versuchen von Hermann der Sauerstoff in der lebendigen Substanz chemisch gebunden wird, ehe er zur Bildung von Kohlensäure dient, so ist offenbar die Annahme Pflüger's naheliegend, daß der Sauerstoff die Erregbarkeit der lebendigen Substanz durch seinen Eintritt in das Biogenmolekül hervorbringt, indem er dasselbe in einen äußerst labilen Zustand versetzt. Demnach wäre die Einfügung des Sauerstoffs in das Biogenmolekül die Ursache für dessen Labilität und beim Zerfall würde das Biogenmolekül durch Umlagerung der Atome unter Austritt von Kohlensäure, Wasser etc. wieder in einen stabilen Zustand zurückgeführt werden, der erst nach der Regeneration des Moleküls durch erneute Einfügung von Sauerstoff von neuem in den labilen Zustand überginge. Auf jeden Fall wäre die physiologische Oxydation von Kohlenstoff nach dieser Anschauung in das Biogenmolekül selbst verlegt.

Es fragt sich aber, ob diese Auffassung gegenüber der abweichenden von Detmer, der das Biogenmolekül an und für sich als labil betrachtet und die Oxydation des Kohlenstoffs außerhalb

des Biogenmoleküls erfolgen läßt, irgendwie erhärtet werden kann. Auch C. von Voit [1]) nimmt ja bekanntlich in ähnlicher Weise an, daß die Sauerstoffaufnahme nicht die Ursache des Zerfalls komplizierter organischer Verbindungen ist, sondern daß der Sauerstoff eine sekundäre Rolle spielt, indem er erst nach und nach zur Oxydation der Zerfallsprodukte der Eiweißkörper, Kohlehydrate etc. verbraucht wird.

Die Thatsache, daß die Erregbarkeit der lebendigen Substanz mit der Zufuhr von Sauerstoff kommt und geht, würde an und für sich noch nicht beweisen, daß der Sauerstoff die Oxydationsprozesse durch seine Einfügung in das Biogenmolekül und Dissociation desselben bewirkt. Man könnte ja annehmen, daß die Unerregbarkeit der lebendigen Substanz, welche bei Sauerstoffentziehung entsteht, verursacht wird durch die Anhäufung der aus dem Zerfall der Biogenmoleküle stammenden Spaltungsprodukte und daß sie kommt und geht mit der Beseitigung dieser Zerfallsprodukte durch Oxydation. Hier liegt also eine prinzipiell wichtige Frage vor. Entweder erfolgen die Oxydationsprozesse der lebendigen Substanz durch Einfügung des Sauerstoffs in das Biogenmolekül und den dissociativen Zerfall des letzteren oder sie finden erst an den Zerfallsprodukten des Biogens statt, die ohne Oxydation als solche durch ihre Anhäufung den weiteren Zerfall des Biogens hemmen würden.

Eine Entscheidung zwischen diesen beiden Möglichkeiten erscheint auf den ersten Blick fast ausgeschlossen, da man kaum einen Weg sieht, der Frage experimentell beizukommen. Ich glaube indessen, doch einige experimentell ermittelte Thatsachen beibringen zu können, die entschieden geeignet sind, die Frage zur Entscheidung zu führen. Diese Thatsachen wurden an den Rückenmarkscentren des Frosches gefunden bei Durchspülungsversuchen, die in meinem Laboratorium teils von mir selbst, teils von Dr. H. von Baeyer und Dr. Morawitz angestellt wurden. Die von mir ausgearbeitete [2]) und von Winterstein [3]) weiter entwickelte Methodik dieser Versuche macht die

1) C. von Voit, „Ueber Fettbildung im Tierkörper". In Zeitschr. f. Biologie, Alte Folge, Bd. 5, 1869. — Derselbe, „Physiologie des allgemeinen Stoffwechsels und der Ernährung". In Hermann's Handbuch der Physiologie, Bd. 6, Lief. 1, 1881, p. 279 ff.

2) Max Verworn, „Ermüdung und Erholung". In Berliner klin. Wochenschr.. 1901.

3) H. Winterstein, „Zur Kenntnis der Narkose". In Zeitschr. f. allgem. Physiologie, Bd. 1, 1902, p. 21.

Rückenmarkscentren des Frosches zu einem der günstigsten Objekte für die Behandlung der Fragen nach den Vorgängen in der lebendigen Substanz. Im folgenden wird daher der mit dieser Methode gewonnenen Ergebnisse noch vielfach Erwähnung geschehen.

Erschöpft man einen Frosch, dessen Reflexerregbarkeit durch Strychnin ad maximum gesteigert ist, indem man ihn mittels eines WINTERSTEIN'schen Durchspülungsapparats von der Aorta her andauernd mit sauerstofffreier Kochsalzlösung durchströmt, bis er vollkommen unerregbar geworden ist, so kann man, wie oben mitgeteilt, seine maximale Erregbarkeit sofort wieder herstellen durch Zufuhr von sauerstoffhaltiger Kochsalzlösung und umgekehrt auch sehr schnell wieder beseitigen durch Sistierung der Durchspülung. Man könnte nun hier zunächst hinsichtlich der eben aufgeworfenen Frage folgende Ueberlegung anknüpfen. Wenn die Lähmung, die nach Verbrauch des Sauerstoffs eintritt, darauf beruht, daß die Zerfallsprodukte des Biogens sich angehäuft haben und nicht mehr durch Oxydation zerstört werden können, so wäre zu erwarten, daß dieselben von der sauerstofffreien Kochsalzlösung allmählich herausgewaschen würden. In diesem Falle dürfte die Erregbarkeit bei andauernder Durchspülung mit sauerstofffreier Kochsalzlösung nicht eher verschwinden, bis alles Biogen verbraucht ist. Das ist aber nicht der Fall. Die Erregbarkeit verschwindet bei Durchspülung mit sauerstofffreier Kochsalzlösung spätestens im Laufe einer Stunde, kann aber bei Zufuhr von sauerstoffhaltiger Kochsalzlösung sofort wieder hergestellt und auch ohne weiteres Nährmaterial noch viele Stunden lang auf ihrer maximalen Höhe erhalten werden. Das Biogen kann also noch lange nicht verbraucht gewesen sein, als die Lähmung eintrat. Nimmt man daher an, daß die andauernde Durchspülung mit sauerstofffreier Kochsalzlösung die Zerfallsprodukte des Biogens immer herauswäscht, so kann also die Lähmung nur darauf beruhen, daß dem Biogen der Sauerstoff fehlte. Allein dieser Gedankengang ist nicht einwandsfrei. Man kann offenbar dagegen geltend machen, daß die Zerfallsprodukte des Biogens möglicherweise nicht in Wasser resp. Kochsalzlösung löslich sind, sondern erst nach ihrer Oxydation löslich werden. Dann würden sie durch Kochsalzlösung nicht herausgewaschen werden und sich trotz der Durchspülung anhäufen und Unerregbarkeit erzeugen können. Dieser Einwurf ist vielleicht im Hinblick auf die schon 1845 von HELMHOLTZ für den Muskel festgestellte Thatsache, daß bei der Thätigkeit die Menge der im Wasser unlöslichen gegenüber der Menge der wasserlöslichen Stoffe zunimmt, nicht ganz unberechtigt, und dann verliert die hier erörterte Thatsache ihre Beweiskraft.

Dagegen dürfte ein anderes Moment, das die Durchspülungsversuche ergeben, einwandsfrei sein, das ist der ganz verschiedene Erfolg, den bei einem durch sauerstofffreie Kochsalzlösung erschöpften Frosch die Zufuhr von Sauerstoff hat, je nachdem man eben mit der Sauerstoffzufuhr beginnt oder bereits stundenlang fortgefahren hat. Beginnt man mit der Sauerstoffzufuhr, nachdem der Frosch eben durch Sauerstoffentziehung total gelähmt ist, so treten nach wenigen Minuten bei jeder Berührung der Haut oder auch spontan andauernde tetanische Krämpfe auf, die immer wieder und wieder ausgelöst werden können, ohne daß zunächst eine Unerregbarkeit entstände. Reizt man denselben Frosch, nachdem er 6—8 Stunden lang mit sauerstoffhaltiger Kochsalzlösung durchspült und von Zeit zu Zeit gereizt ist, wieder, so erhält man bei jeder Berührung nur eine oder wenige kurze Einzelzuckungen, nach denen der Frosch für jeden Reiz oft minutenlang unerregbar bleibt, bis er, völlig in Ruhe gelassen, sich wieder erholt, um dann von neuem auf Reizung mit einer oder einigen kurzen Einzelzuckungen zu reagieren. Tetanische Krämpfe oder längere Reihen von stärkeren Zuckungen sind jetzt nicht mehr zu erzielen trotz der andauernden und reichlichen Sauerstoffzufuhr. Unterbricht man nunmehr die Sauerstoffzufuhr, so reagiert der Frosch zunächst wohl noch ein oder wenige Male mit einer kurzen Einzelzuckung auf Reizung, dann aber ist selbst für die stärksten Reize die Erregbarkeit völlig erloschen. Beginnt man jetzt von neuem mit der Sauerstoffzufuhr, so kehrt auch die Erregbarkeit wieder zurück und eine Reizung hat wieder denselben Erfolg wie vor der letzten Unterbrechung der Durchspülung.

Sehen wir zu, was diese Thatsachen hinsichtlich unserer Frage ergeben. Zunächst kann es keinem Zweifel unterliegen, daß im Beginn der Durchspülung die Menge des Biogens eine viel größere sein muß als gegen Ende derselben, denn es findet ja eine fortgesetzte Zersetzung des Biogens statt, ohne daß der Verlust wieder ersetzt werden könnte, da jeder Nahrungsstoff außer Kochsalz und Sauerstoff fehlt. Es muß also im Beginn der Zerfall des Biogens viel umfangreicher sein als später, wie ja auch der Charakter der Entladungen zu den verschiedenen Zeitpunkten direkt zeigt. D e m n a c h m ü s s e n s i c h i m B e g i n n d e r D u r c h s p ü l u n g u n v e r g l e i c h l i c h v i e l m e h r S p a l t u n g s p r o d u k t e d e s B i o g e n s a n h ä u f e n a l s s p ä t e r, während die Sauerstoffzufuhr zu allen Zeiten die gleiche bleibt. Trotzdem ist der Verlauf der Erregungserscheinungen im Beginn ein viel stürmischerer und anhaltenderer als später, und Unerregbarkeitspausen sind im Beginn

kaum bemerkbar, später dagegen nehmen sie an Dauer immer mehr und mehr zu. Es liegt also auf der Hand, daß unter den gegebenen Versuchsbedingungen die Unerregbarkeitspausen nicht durch Anhäufung von Zerfallsprodukten und Mangel an deren oxydativer Beseitigung zu stande kommen können, sonst müßten ja diese Pausen anfangs auftreten und nicht in späterer Zeit. Diese Pausen können vielmehr nur darauf beruhen, daß die Menge des zerfallsfähigen Biogens allmählich immer kleiner wird und daß sein Ersatz immer langsamer und spärlicher erfolgt, weil die Reservestoffe, die dazu dienen, in den Zellen mehr und mehr verbraucht werden, und weil von außen her kein Ersatzmaterial mehr zugeführt wird. Sehen wir nun in diesem Stadium bei Sauerstoffentziehung die Erregbarkeit gänzlich und andauernd schwinden und dann bei Sauerstoffzufuhr alsbald wiederkehren, wie die Versuche das zeigen, so ist es klar, daß hier die erregbarkeiterzeugende Rolle des Sauerstoffs nicht darin bestehen kann, daß der Sauerstoff die lähmenden Zerfallsprodukte oxydiert und beseitigt (denn diese Zerfallsprodukte wären ja jetzt gegenüber den Mengen, die im Beginn des Versuches entstanden und keine Lähmung erzeugten, viel zu spärlich, um lähmend wirken zu können), sondern daß der Sauerstoff hier vielmehr dazu dient, die Biogenmoleküle selbst wieder labil und zerfallsfähig zu machen. Entziehung des Sauerstoffs verhindert, Zufuhr von Sauerstoff erzeugt die Labilität des Biogens.

Ich glaube, daß diese Beweisführung bindend ist. Allein es darf doch nicht übersehen werden, daß sie nur Giltigkeit hat auf dem Boden der Biogenhypothese und unter der Voraussetzung, daß die Entladungen der Rückenmarkscentra, welche die Impulse für die Erfolgsorgane liefern, auf dem explosiven Zerfall der Biogenmoleküle beruhen. Es wäre aber unter Zugrundelegung der Biogenhypothese auch denkbar, daß diese Entladungen erst an die Oxydation der Zerfallsprodukte gebunden wären, und daß der Zerfall des Biogens an sich gar keine merkliche Wirkung nach außen hin ausübt. Wäre diese Auffassung richtig, daß die Entladung mit der Oxydation der Zerfallsprodukte verknüpft ist, so müßte bei einer Versuchsanordnung wie die obige nach einer Sauerstoffentziehung durch erneute Sauerstoffzufuhr eine um so stärkere und andauerndere Entladung zu erzielen sein, je länger die Sauerstoffentziehung gedauert hat, denn die Anhäufung der Zerfallsprodukte muß, wenn dieselben nicht oxydiert werden können, mit der Zeit immer mehr zunehmen. Prüft man diese Verhältnisse experimentell, so zeigt sich aber, daß

die Entladung durchaus nicht im Verhältnis zur Dauer der Sauerstoffentziehung an Umfang und Dauer zunimmt, daß vielmehr im Gegenteil bei Wiederbeginn der Sauerstoffzufuhr durchschnittlich eine viel längere Zeit verstreicht, bis die erste Reaktion wieder erfolgt, wenn die Unterbrechung der Sauerstoffzufuhr länger gedauert hat als bei kurzer Unterbrechung, ja, daß nach einer allzulangen Dauer der Sauerstoffentziehung, wie Winterstein gezeigt hat [1]), meist überhaupt keine Erholung durch Sauerstoffzufuhr mehr möglich ist. Je nach Individuum, Temperatur, Stadium der Erschöpfung etc. liegt die Grenze bei sehr verschiedenen Zeitwerten. Uebrigens lehren auch die Pflüger'schen Versuche [2]) an Fröschen in reinem Stickstoff auf einem ganz anderen Wege der Methodik dieselbe Thatsache. Die Frösche, die 17 Stunden ohne Sauerstoff waren, erholten sich nach Ueberführung in atmosphärische Luft bereits am 1. Tage nach mehreren Stunden, der Frosch, der 25 Stunden im sauerstofffreien Medium war, erst am 3. Tage. *Nach alledem darf unmöglich angenommen werden, daß die Impulsentladung seitens der lebendigen Substanz an die Oxydation der Zerfallsprodukte geknüpft ist. Sie kann vielmehr nur beruhen auf dem explosiven Zerfall der Biogenmoleküle selbst.*

Damit ist die Berechtigung der Voraussetzung für die obige Beweisführung erwiesen und wir können das bisherige Ergebnis der ganzen Untersuchung über die Rolle des Sauerstoffs bei den Vorgängen in der lebendigen Substanz kurz zusammenfassen in folgenden Sätzen:

1) *Es ist Thatsache, daß die lebendige Substanz nur erregbar wird durch die Aufnahme von Sauerstoff.*

2) *Unter Zugrundelegung der Biogenhypothese beruht die Erregbarkeit der lebendigen Substanz auf der Labilität der Biogenmoleküle.*

3) *Das Biogenmolekül erhält seine außerordentliche Labilität erst durch die intramolekulare Einfügung des Sauerstoffs.*

4) *Die physiologischen Oxydationsprozesse, welche den Impulsentladungen der lebendigen Substanz zu Grunde liegen, finden im Biogenmolekül selbst und nicht erst nach dem Zerfall desselben an seinen Spaltungsprodukten statt.*

---

1) Winterstein, „Ueber die Wirkung der Wärme auf den Biotonus der Nervencentren". In Zeitschr. f. allgem. Physiol., Bd. 1, 1902, p. 137.

2) Pflüger, l. c., p. 317—324.

2. Die Dissociation des Biogens.

Wenn die große Labilität des Biogenmoleküls erzielt wird durch die intramolekulare Einfügung des Sauerstoffs, so entsteht die Frage, in welcher Lagerung der Atome diese Labilität ihren Grund hat. Zweifellos muß nach Einfügung des Sauerstoffs eine große Neigung des Moleküls bestehen, durch Umlagerung der Atome vor allen Dingen Kohlensäure zu bilden. Es fragt sich also einerseits, von welchen Gruppen des Biogenmoleküls wird der Sauerstoff aufgenommen, und andererseits, an welche Gruppen wird er bei der Dissociation unter Bildung von Kohlensäure abgegeben? Ich muß gestehen, daß mir eine allzu tiefgehende Erörterung dieser Frage keinen übermäßigen Wert für den Ausbau der Biogenhypothese zu haben scheint. Da wir ja über die Konstitution des Biogenmoleküls nur ganz allgemeine Vermutungen äußern können, so wird jede speciellere Annahme mehr oder weniger in der Luft schweben. Es scheint mir auch gar nicht zweckmäßig, in die Hypothese vorläufig allzu specielle Elemente einzufügen, denn je allgemeiner sie sich hält, um so aufnahmefähiger wird sie sich erweisen gegenüber allen neu hinzukommenden Erfahrungen, je specieller sie sich entwickelt, um so mehr verliert sie ihre Anpassungsfähigkeit und läuft Gefahr, in unfruchtbarer Einseitigkeit zu erstarren. Wenn ich dennoch die oben aufgeworfene Frage wenigstens kurz berühre, so geschieht das nur, um ein anschauliches Schema für das der Dissociation zu Grunde liegende Prinzip zu gewinnen. Ein Schema reizt durch seine Anschaulichkeit zum weiteren Eingehen auf den Gegenstand und fordert zugleich durch seine Unvollkommenheit zu Verbesserungen heraus. So kann vielleicht ein Schema im vorliegenden Falle wenigstens auf diesem Wege für den weiteren Ausbau der Biogenhypothese von einem gewissen Nutzen sein. Nur in diesem Sinne möchte ich die folgende Betrachtung aufgefaßt wissen.

Pflüger[1]) hat bekanntlich zuerst über die zur Kohlensäurebildung führende Umlagerung des Sauerstoffs eine Anschauung eingehend zu begründen versucht durch die Aufstellung seiner Cyanhypothese. Sein Vergleich der stickstoffhaltigen Spaltungsprodukte des „toten“ und des „lebendigen“ Eiweißes führte ihn zu dem Schluß, „daß das lebendige Eiweiß den Stickstoff großenteils nicht in der Form des Ammoniaks, sondern des Cyans enthält“, denn die stickstoffhaltigen Spaltungsprodukte des „lebendigen Eiweißes“, wie Harn-

1) Pflüger, l. c. p. 334 ff.

säure, Kreatin, die Xanthinbasen etc., enthalten das Cyanradical oder sie lassen sich wie Harnstoff aus Cyanverbindungen herstellen, während bei oxydativer Spaltung des „toten Eiweißes“ alle diese charakteristischen Stoffe nicht zu erhalten sind. Mit der Anwesenheit von Cyanradicalen wäre auch die Möglichkeit zur Kohlensäurebildung durch den intramolekular eingefügten Sauerstoff gegeben, indem der Sauerstoff von seiner Einführungsstelle bei den starken intramolekularen Wärmeschwingungen der Atome im Cyan plötzlich nahe an den Kohlenstoff des Cyans gelangt und mit diesem dann als Kohlensäure austritt. Die Begründung der PFLÜGER'schen Anschauung ist aber heute nicht mehr ganz stichhaltig. Einerseits ist es seitdem gelungen, manche der charakteristischen Spaltungsprodukte des „lebendigen Eiweißes“, sogar den Harnstoff auch aus totem Eiweiß zu gewinnen (DRECHSEL, HOFMEISTER), andererseits aber ist es mehr als zweifelhaft, ob diese Stoffe als direkte Produkte des Biogenzerfalls aufgefaßt werden dürfen. In denjenigen Organen des Körpers, in denen wir die Bildung derselben verfolgen können, wie die Bildung des Harnstoffes oder der Harnsäure in der Leber, entstehen sie bekanntlich erst durch sekundäre Synthese aus einfacheren Spaltungsprodukten der Eiweißkörper, wie Ammoniak, Kohlensäure, Milchsäure. Jedenfalls haben wir bisher nicht den geringsten Anhaltspunkt dafür, daß sie auch direkt als fertige Verbindungen in irgend welchen Zellen des Tier- oder Pflanzenkörpers aus dem dissociativen Biogenzerfall hervorgehen. Damit verliert die PFLÜGER-sche Cyanhypothese heute ihre wesentlichste Stütze. Es kommt noch hinzu, daß die PFLÜGER'schen Hypothese keine rechte Anschauung von der Art der Sauerstoffeinfügung in das Biogenmolekül liefert.

Wenn man sich zunächst die Frage vorlegt, welche Vorstellung man sich etwa bilden kann von der Art der Gruppen im Biogenmolekül, die bei der Sauerstoffumlagerung der Oxydation verfallen, so ist in erster Linie eine wichtige Thatsache des Stoffwechsels zu berücksichtigen, das ist die durch die bekannten Untersuchungen von FICK und WISLICENUS, von VOIT und PETTENKOFER und anderen ermittelte Thatsache, daß selbst durch angestrengte Muskelarbeit der Stickstoffumsatz des Körpers nicht gesteigert wird, daß dagegen, wie REGNAULT und REISET bereits fanden, die Kohlensäurebildung eine bedeutende Vermehrung erfährt. Diese fundamentale Thatsache, im Lichte der Biogenhypothese betrachtet, zeigt deutlich, daß die stickstoffhaltigen Atomgruppen bei der funktionellen Dissociation des Biogenmoleküls ihren Stickstoff im allgemeinen nicht ab-

geben und daß der Dissociationsprozeß im wesentlichen auf dem oxydativen Zerfall stickstofffreier Atomgruppen beruht. Der Stickstoff bleibt im Biogenmolekül zurück, Kohlenstoff und vielleicht Wasserstoff unterliegen einem fortwährenden Wechsel, indem sie immer wieder von dem eingefügten Sauerstoff aus dem Biogenmolekül herausgeholt werden.

Einen Schritt weiter führt folgende Betrachtung. Wenn es gestattet ist, aus der Konstitution des „toten“ Eiweißmoleküls Rückschlüsse zu machen auf das Biogenmolekül, aus dem es beim Tode hervorgeht — und man darf wohl voraussetzen, daß beim Tode sich die Konstitution eines so umfangreichen Moleküls nicht gleich in allen seinen Teilen tiefgreifend verändert —, so sind hier zwei Gruppen von Interesse, die wir wohl jetzt als sichere Bestandteile des Eiweißmoleküls ansehen dürfen, das ist die Anwesenheit eines Benzolkerns und einer Kohlehydratgruppe im Eiweißmolekül.

Daß ein Benzolkern im Eiweißmolekül steckt, zeigt einerseits der positive Ausfall der MILLON'schen Probe, andererseits das Auftreten von aromatischen Spaltungsprodukten, wie Tyrosin, Phenol, Indol, Skatol, Kresol etc., bei der Verdauung resp. Fäulnis der Eiweißkörper. Das Vorhandensein einer Kohlehydratgruppe im Eiweißmolekül geht einerseits hervor aus dem positiven Ausfall der Furfurolreaktionen von ADAMKIEWICZ, LIEBERMANN und MOLISCH, andererseits aus der Gewinnung von Kohlehydraten resp. Glukosaminen durch künstliche Aufspaltung der verschiedensten Eiweißarten. Wenn wir die Anwesenheit dieser Gruppen auch im Biogenmolekül voraussetzen, so gewinnen wir damit schon einen etwas bestimmteren Anhalt hinsichtlich seiner chemischen Konstitution. Der allgemeine Kuppler in den organischen Verbindungen ist ja der Kohlenstoff. Ganz besonders aber ist für die Aufgabe der Kuppelung der Benzolring geeignet. Gehören doch zu den aromatischen Verbindungen die kompliziertesten Körper der organischen Chemie. Es wird daher kaum einem Widerspruch begegnen, wenn ich annehme, daß der Benzolring auch im Biogenmolekül den eigentlichen festen Kern bildet, an den sich die verschiedenen anderen Gruppen als Seitenketten angliedern. So wird also, wenn wir eine Kohlehydratgruppe im Biogenmolekül annehmen, auch diese jedenfalls als Seitenkette am Benzolring angefügt sein.

Auf Grund der Thatsache, daß der Oxydation in der lebendigen Substanz im wesentlichen stickstofffreies Material verfällt, liegt nun die Annahme sehr nahe, daß dieses Oxydationsmaterial des Biogenmoleküls eine Kohlehydratgruppe ist oder

doch wenigstens eine Gruppe, die zur Geschichte der Kohlehydrate in der lebendigen Substanz in engster Beziehung steht, sei es daß sie beim Aufbau, sei es daß sie beim Zerfall der Kohlehydrate oder bei beiden Gelegenheiten entsteht. Eine solche Annahme hat mancherlei für sich. Die Kohlehydrate sind die ersten und einfachsten Produkte der organischen Synthese im Pflanzenkörper. Die Kohlehydrate bilden in der Pflanze das Ausgangsmaterial für den Aufbau der Eiweißkörper mit Hilfe der einfachen stickstoffhaltigen Salze des Bodens. Die Kohlehydrate werden in der Pflanze wie im Tier in beträchtlicher Menge als Reservematerial aufgespeichert, um bei Hunger und angestrengter Thätigkeit für die Erhaltung des Stoffwechsels verwertet zu werden. Zu den Kohlehydraten steht die andere wichtige Gruppe stickstofffreier Nahrungsstoffe, die Gruppe der Fette, in den allerengsten chemischen Beziehungen. Die Kohlehydratgruppe ist im Eiweiß enthalten. Alles das weist darauf hin, daß den Kohlehydraten im Stoffwechsel des Biogens eine integrierende Aufgabe zufällt. Es ist also nichts wahrscheinlicher, als daß diese Aufgabe darin besteht, dem Biogenmolekül Brennmaterial einzufügen. Da die Kohlehydrate zum Teil Aldehydnatur haben, so würde eine derartige Kohlehydratgruppe infolge ihres günstigen Angriffspunktes für Sauerstoff besonders für diese Aufgabe geeignet sein. Ich möchte also die bei der dissociativen Umlagerung der Atome dem Oxydationsprozeß verfallende stickstofffreie Seitenkette des Biogenmoleküls als eine Kohlehydratgruppe von Aldehydcharakter oder, wenn nicht als ein Kohlehydrat im engeren Sinne, so doch als eine Kohlenstoffkette vom Typus der Kohlehydrate mit endständiger Aldehydgruppe auffassen.

Die weitere Frage ist die nach der Art der Gruppen, die den Sauerstoff aufnehmen und an den Kohlenstoff übertragen. Hier sind offenbar sehr verschiedenartige Möglichkeiten gegeben. Indessen gewinnt bei näherer Ueberlegung eine dieser Möglichkeiten, die sich zunächst aufdrängt, eine etwas größere Wahrscheinlichkeit. Unter den chemischen Elementen, die in der lebendigen Substanz vorkommen, sind zwei als Sauerstoffüberträger besonders hervorragend, das sind der Stickstoff und das Eisen. Von diesen möchte aber wohl das Eisen von vornherein weniger in Betracht kommen, da es kaum überall in der lebendigen Substanz in genügender Menge verbreitet sein dürfte, um eine so wichtige Rolle im Lebensprozeß zu spielen. Bleibt der Stickstoff. Die Oxyde des Stickstoffs, wie Stickstoff-

pentoxyd, Stickstofftetroxyd, Stickstofftrioxyd, Stickstoffdioxyd, Stickoxyd, Stickoxydul, sowie ihre Hydrate und Salze sind sämtlich ausgezeichnete, zum Teil außerordentlich energische Oxydationsmittel. Auf der anderen Seite nehmen die niederen Oxyde des Stickstoffes, vor allem Stickoxyd, gierig Sauerstoff auf. Auch in manchen organischen Verbindungen hat der Stickstoff die Fähigkeit, Sauerstoff zu übertragen, ich erinnere z. B. an das Nitrobenzol, das Trimethylamin etc. Stickstoff ist überall in genügender Menge in der lebendigen Substanz vorhanden. Nur wo Stickstoff ist, da ist auch Leben. Was liegt also näher, als mit ALLEN[1]) den Stickstoff als Sauerstoffüberträger in der lebendigen Substanz anzusprechen und Sauerstoffaufnahme und -abgabe im Biogenmolekül an eine Seitenkette sich gebunden zu denken, die Stickstoff enthält in einer vielleicht komplizierten, für die Sauerstoffübertragung geeigneten Verbindung? Konstruieren wir uns demnach ein schematisches Modell des Biogenmoleküls, das in möglichst einfacher Form das Prinzip der Dissociation zum Ausdruck bringen soll, so können wir der Anschaulichkeit wegen das Stickoxyd bezw. das Stickstoffdioxyd als Seitenkette am Benzolring diese Rolle spielen lassen.

Dann haben wir ein sehr klares Bild von dem Vorgang der funktionellen Dissociation des Biogenmoleküls. Das Stickoxyd spaltet wie bei der Fabrikation der englischen Schwefelsäure den molekularen Sauerstoff, der aus dem Medium in die lebendige Substanz eingetreten ist, und geht in Stickstoffdioxyd über. Das Stickstoffdioxyd aber giebt, wenn seine Sauerstoffatome bei den intramolekularen Wärmebewegungen der Atome in die Nähe der Aldehydgruppe kommen, die am Ende der zur Oxydation dienenden Kohlenstoffseitenkette hängt, ein Sauerstoffatom an diese ab und liefert Kohlensäure, wobei durch weitergehenden Zerfall der Kohlenstoffkette gleichzeitig die Möglichkeit der Bildung von Wasser, Milchsäure oder anderen einfachen stickstofffreien Spaltungsprodukten gegeben ist. Der Stickstoff des wieder zu Stickoxyd reduzierten Stickstoffdioxyds bleibt dabei am Benzolring hängen. Eine Vermehrung des Stickstoffumsatzes ist in diesem Modell auch bei stärkerer Thätigkeit, d. h. bei gesteigertem Stoffwechsel nicht vorhanden.

Selbstverständlich würde auch irgend eine andere Form des Modells, die dasselbe Prinzip zum Ausdruck brächte, den gleichen Wert haben. So könnte man als sauerstoffübertragende Seitenkette auch eine kompliziertere stickstoffhaltige Gruppe oder, wenn man es

---

1) ALLEN, l. c.

für zutreffender hält, auch einen eisenhaltigen Atomkomplex dem Benzolkern anfügen, denn es ist ja nicht anzunehmen, daß gerade Stickoxyd in Wirklichkeit diese Rolle spielen wird, da wir unter den stickstoffhaltigen Zerfallsprodukten der lebendigen Substanz nichts finden, was auf diese Gruppe hindeutete. Allein — das möchte ich nochmals ausdrücklich betonen — das Modell soll ja nur in einer möglichst einfachen Form ein Prinzip veranschaulichen und nicht ein möglichst getreues Bild der wirklichen Konstitution des Biogenmoleküls liefern, für das uns vorläufig die speciellen Unterlagen noch nicht in genügendem Maße zur Verfügung stehen.

Das Ergebnis dieser ganzen Betrachtungen würde sich also in folgenden Sätzen zusammenfassen lassen:

1. Die funktionelle Dissociation des Biogenmoleküls beruht darauf, daß der intramolekulare Sauerstoff von seiner Anlagerungsstelle an eine leicht oxydable stickstofffreie Kohlenstoffkette geht und hier den Kohlenstoff zu Kohlensäure verbrennt, wobei mit tiefergehendem Zerfall der Kohlenstoffkette auch die Möglichkeit der Bildung von anderen stickstofffreien Spaltungsprodukten (Milchsäure, Wasser etc.) gegeben ist.

2. Will man sich ein schematisches Modell vom Biogenmolekül konstuieren, so wird man sich als Sauerstoffreceptor und -translator eine Stickstoff- oder eine Eisenverbindung, als Oxydationsmaterial eine nach dem Typus der Kohlehydrate von Aldehydcharakter gebaute Kohlenstoffkette denken können, die beide als Seitenketten an einem Benzolring hängen.

3. Die Regeneration des Biogenrestes.

Die einfache Thatsache, daß die Thätigkeit der lebendigen Substanz nur durch Zufuhr von Nahrungsstoffen unterhalten werden kann, und daß die nach angestrengter Thätigkeit eintretende Erschöpfung in der Ruhe bei Nahrungszufuhr wieder erneuter Erregbarkeit Platz macht, zeigt, daß die lebendige Substanz die Fähigkeit besitzt, wieder zu restituieren, was bei der Thätigkeit verbraucht wird. Vom Boden der Biogenhypothese aus muß diese Restitutionsfähigkeit bereits dem Biogenmolekül beigelegt werden, und es handelt sich darum, auch für den Vorgang der Regeneration des nach der funktionellen Dissociation zurückgebliebenen Biogenrestes ein mechanisches Verständnis zu gewinnen.

Nach dem soeben entwickelten Bilde vom funktionellen Zerfall des Biogenmoleküls ist es ein verhältnismäßig kleiner Teil des Moleküls, der an der Umlagerung der Atome teilnimmt, und ein verhältnismäßig kleiner Verlust, den das sehr umfangreiche Molekül dabei erfährt. Es geht verloren Sauerstoff, Kohlenstoff und vielleicht Wasserstoff. Der ganze Hauptbau des Moleküls bleibt unter gewöhnlichen Verhältnissen intakt als *Biogenrest* zurück. Bei der Regeneration des Biogenrestes ist also nur zu ersetzen der verlorene Sauerstoff, Kohlenstoff und Wasserstoff, aber, was das Wesentliche bei der Regeneration ist, *die Atome dieser Elemente müssen wieder an derselben Stelle und in derselben Gruppierung angelagert werden, wie sie vor dem Zerfall lagen, wenn das Biogenmolekül wieder seinen labilen Bau erhalten soll.*

Fragt man sich, wie nach dem im vorigen Abschnitt entwickelten Schema vom Bau eines Biogenmoleküls zunächst die Restitution des Sauerstoffüberträgers erfolgt, so ist es klar, daß der molekulare Sauerstoff, welcher in die lebendige Substanz gelangt ist, von der Receptorengruppe gespalten und dem Biogenmolekül chemisch eingefügt werden muß. Unter der Annahme, daß die Receptorengruppe eine Stickstoffverbindung ist, läßt sich der Vorgang der Sauerstoffaufnahme direkt vergleichen mit der Oxydation des Stickoxyds durch den Luftsauerstoff beim Bleikammerprozeß. Hat das Stickstoffdioxyd ein Sauerstoffatom an das Anhydrit der schwefeligen Säure abgegeben, so spaltet das aus ihm hervorgegangene Stickoxyd den molekularen Sauerstoff der Luft und nimmt wieder ein Sauerstoffatom auf, um sich zu Stickstoffdioxyd zu regenerieren. Die Fähigkeit des Stickstoffs, in seinen Verbindungen verschiedene Wertigkeit zu entfalten, erleichtert möglicherweise den Vorgang der Sauerstoffübertragung bedeutend, denn durch diese Eigenschaft gewinnen gewisse Stickstoffverbindungen die Fähigkeit, einfach Sauerstoff zu addieren und abzugeben, ohne ihre Konstitution sonst zu ändern, wie es das Beispiel des Trimethylamins zeigt:

$$N\begin{matrix}-CH_3\\-CH_3\\-CH_3\end{matrix} \qquad\qquad N\begin{matrix}-CH_3\\-CH_3\\-CH_3\\ \backslash O\end{matrix}$$

Trimethylamin. Trimethylaminoxyd.

Nehmen wir also entsprechend dem konstruierten Modell an, daß im Biogenmolekül der Stickstoff Sauerstoffüberträger ist, und daß hier ein analoges Verhältnis besteht, wie beim Bleikammerprozeß, so

wird der Stickstoff nach Abgabe eines Sauerstoffatoms an den Kohlenstoff, d. h. nach der funktionellen Dissociation des Moleküls, den Luftsauerstoff wieder spalten und das verloren gegangene Sauerstoffatom wieder ersetzen, um es von neuem zur Oxydation des Kohlenstoffs abzugeben u. s. f. Die regenerative Einfügung des Sauerstoffs macht bei dieser Auffassung keinerlei Schwierigkeiten. Die am Kern des Biogenmoleküls hängende, sauerstoffübertragende Seitenkette hätte also mit anderen Worten die Eigenschaften einer sogenannten Oxydase, und es ist sehr wohl möglich, daß die aus verschiedenen pflanzlichen und tierischen Geweben gewonnenen Oxydasen nichts weiter sind als abgesprengte Seitenketten der großen Biogenmoleküle.

In ähnlicher Weise hätte man sich die Regeneration der als Brennmaterial dienenden Kohlenstoffkette des Biogenmoleküls zu denken. Unter der Annahme, daß hier eine Aldehydgruppe der Oxydation verfallen wäre, wie es unser Modell zum Ausdruck bringt, wäre im Moment der Abspaltung der Kohlensäure eine Valenz am nächsten Kohlenstoffatom der Kohlenstoffkette frei geworden, und ebenso stände noch ein freies Wasserstoffatom zur Verfügung. Man könnte sich vorstellen, daß durch diese Valenzen im Moment, wo sie frei werden, eine entsprechende Kohlenstoffgruppe von einem anderen in der Nähe befindlichen leicht zersetzlichen Molekül abgerissen und an die Lücke der Kohlenstoffseitenkette des Biogenmoleküls wieder angefügt würde, so daß unmittelbar nach der funktionellen Dissociation der Status quo ante wieder hergestellt wäre. Möglichkeiten wären für eine solche Restitution stets in größerer Zahl denkbar, besonders im Hinblick auf die weitgehende, eigens diesem Zwecke dienende präparatorische Verarbeitung, welche die dem Körper zugeführten Nahrungsstoffe außerhalb und innerhalb der Zelle erfahren. Wie die neuen Untersuchungen von COHNHEIM [1]) gezeigt haben, erleiden die Eiweißkörper der Nahrung bei der Präparation vor ihrer Verwendung als Assimilationsmaterial zum großen Teil eine viel weitergehende Spaltung, als man glaubte. Eine solche Zertrümmerung in noch einfachere Bruchstücke, als wir sie bisher angenommen haben, dürften aber wohl auch die Moleküle der Kohlehydrate und Fette erfahren, ehe sie als Material für die Restitution der Biogenmoleküle Verwendung finden. Je einfacher die einzelnen

1) COHNHEIM, „Die Umwandlung des Eiweißes durch die Darmwand“. In Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 33. 1901. — Derselbe, „Weitere Mitteilungen über Eiweißresorption. Versuche an Octopoden“. In Zeitschr. f. physiolog. Chemie, Bd. 35, 1902.

Bausteine sind, um so größer ist die Möglichkeit der Variationen des Gesamtbaues, der damit aufgeführt werden soll, und eine geradezu ungeheure Variationsmöglichkeit muß man ja vorraussetzen, wenn man an die specifischen Eigenschaften einer jeden einzelnen Zellart des Metazoenkörpers denkt. Man wird kaum fehlgehen, wenn man sich vorstellt, daß in jeder Zelle zu jeder Zeit eine Fülle von solchen einfachen Bausteinen ganz specifischer Zusammensetzung vorhanden ist, die fortwährend bereit stehen, eine durch die funktionelle Dissociation entstehende Lücke im Moment wieder zu schließen.

Daß die Restitution des Biogenrestes unter normalen Verhältnissen in der That mit einer der Dissociation annähernd gleichen Geschwindigkeit erfolgen muß, ergiebt sich aus der Betrachtung folgender Thatsachen. Bei der Strychninvergiftung des Frosches ist die Erregbarkeit der sensiblen Rückenmarkselemente, wie schon BAGLIONI [1]) angedeutet hat, so enorm gesteigert, daß jeder Reiz eine totale Entladung derselben zur Folge hat. Die sensiblen Elemente lassen auf den geringsten Anstoß hin alles zerfallen, was sie gerade im Moment an explosionsfähigem Material zur Verfügung haben. Man kann das bei den oben geschilderten Durchströmungsversuchen recht deutlich sehen, wenn man den Sauerstoffvorrat der Ganglienzellen nahezu erschöpft hat. Alsdann treten nach jeder durch einen Reiz hervorgerufenen Entladung immer länger werdende Pausen der Unerregbarkeit ein, die, wie ich an anderem Orte [2]) gezeigt habe, darauf zurückzuführen sind, daß es, je mehr der Sauerstoffvorrat sich erschöpft, um so länger dauert, bis die zur Herstellung der Erregbarkeit genügende Menge Sauerstoff sich wieder an den erforderlichen Stellen der Zelle zusammengefunden hat. Ist dies geschehen, so ist ein neuer Reiz wieder wirksam, und die Entladung ist unter dem Einfluß der Strychninvergiftung wieder total. Letzteres zeigt die nun wiederum folgende Pause, in der es alsdann zunächst nicht gelingt, eine neue Entladung durch einen Reiz zu erzielen. Wäre die Entladung nicht total gewesen, so würde der nächste Reiz ebenfalls noch wirksam sein. Wenn also beim Strychninfrosch die Entladungen, die ein Reiz hervorruft, immer totale sind, so muß bei ihm in den Anfangsstadien der Vergiftung, wo noch keine Erschöpfung sich

1) BAGLIONI, „Physiologische Differenzierung verschiedener Mechanismen des Rückenmarkes". In Arch. f. Anatomie und Physiologie (Physiolog. Abteil.), 1900, Suppl.

2) MAX VERWORN, „Zur Kenntnis der physiologischen Wirkungen des Strychnins". Edenda, 1900. Derselbe, „Ermüdung, Erschöpfung und Erholung der nervösen Centra des Rückenmarkes". Ebenda, 1900, Suppl.

bemerkbar macht, die Restitution nach jeder Entladung in ungemein kurzer Zeit erfolgen, denn jeder Reiz ruft zu dieser Zeit einen tetanischen Anfall hervor, d. h. eine lange Reihe von Entladungen des Centralorgans, die namentlich bei nicht zu niedriger Temperatur in so außerordentlicher Geschwindigkeit aufeinander folgen, daß sie eben als ein kontinuierlicher Vorgang erscheinen. Man sieht an diesem Beispiel recht anschaulich, wie blitzschnell die bei der funktionellen Dissociation entstandenen Lücken im Biogenmolekül immer wieder geschlossen werden müssen.

Schließlich verdient noch ein Punkt Interesse, das ist die Frage nach dem Zustande des Biogenrestes bei Verhinderung der Regeneration. Es liegt offenbar nahe, anzunehmen, daß der Biogenrest bei Entziehung der Stoffe, die zu seiner Regeneration nötig sind (Sauerstoff, kohlenstoffhaltige Ersatzstoffe), in einem stabilen Zustande verharrt, solange die Entziehung dauert, mit anderen Worten, daß die lebendige Substanz sich unter diesen Bedingungen im Zustande des „*latenten Lebens*“ befindet, etwa so wie die anabiotischen Organismen bei Entziehung des Wassers. Allein diese Annahme bestätigt sich nicht, wie die im Göttinger physiologischen Laboratorium angestellten Versuchsreihen gezeigt haben. Es ist hier abzusehen von den anaëroben Organismen, die durch specielle Anpassung an ganz besondere Lebensbedingungen sich bis zu einem gewissen Grade von der Notwendigkeit der Zufuhr freien Sauerstoffs emanzipiert haben.

Läßt man eine Gewebezelle (Muskelfaser, Ganglienzelle) angestrengt arbeiten unter Bedingungen, bei denen der gesteigerte Bedarf an Stoffen durch die Blutzufuhr nicht gedeckt werden kann, wie das wieder am bequemsten unter Anwendung der Durchspülungsmethode bei den mit Strychnin maximal erregbar gemachten Rückenmarkszellen des Frosches zu erreichen ist, so ist es zunächst der Sauerstoff, welcher der Zelle ausgeht und dessen Mangel zur Unerregbarkeit führt. *Die Erschöpfung der Zelle durch angestrengte Thätigkeit, soweit nicht eine Lähmung durch Anhäufung von Ermüdungsstoffen sie verdeckt, beruht also stets auf einer Erstickung.* Befänden sich nun die Rückenmarkszellen nachdem sie bei andauernder Durchspülung des Frosches mit sauerstofffreier Kochsalzlösung durch Sauerstofferschöpfung gelähmt sind, im Zustande des latenten Lebens, so müßte man erwarten, daß sie unter günstigen Verhältnissen unbegrenzt lange in diesem Zustande lebensfähig blieben. Das ist indessen nicht der Fall. Wir haben in der Regel die Lebensfähigkeit des sauerstofffreien Frosches bei

Zimmertemperatur nicht länger als einige Stunden erhalten können [1]. Nach 4—5 Stunden gelang es auch bei andauernder Durchspülung mit sauerstoffhaltigem Blut nicht mehr, die Frösche wieder zum Leben zurückzubringen. Um zu prüfen, wie sich die Lebensfähigkeit von Ganglienzellen gestaltet, denen bei genügender Sauerstoffzufuhr allmählich alles oxydable Material entzogen worden ist, wurden von Dr. H. v. Baeyer [2]) und Dr. Morawitz Versuche gemacht, in denen einem mit Strychnin vergifteten Frosch mittels Durchspülung mit einer sauerstoffgesättigten Kochsalzlösung, die unter einer Atmosphäre von reinem Sauerstoff stand, allmählich alles oxydierbare Material aus den Ganglienzellen herausgebrannt wurde. Je weiter die Erschöpfung des organischen Brennmaterials vorrückte, um so schwächer waren die Reaktionen des Tieres. In einigen Fällen erfolgte die letzte Reaktion erst nach 9—10-stündiger Durchspülung. Die Rückenmarkszellen der Tiere waren bei dieser Versuchsanordnung akut verhungert. Es zeigte sich nun in allen diesen Versuchen, daß es, wenn dieser Zustand erreicht ist, weder mit Zufuhr von Traubenzuckerlösungen, noch von Blut mehr gelingt, die Tiere wieder zu beleben. Nach vollständigem Verbrauch alles oxydierbaren organischen Materials ist die Regenerationsfähigkeit der lebendigen Substanz für immer verloren.

Aus diesen Thatsachen geht also hervor daß die Biogenreste sich nicht in einem stabilen Zustande des latenten Lebens befinden, wenn ihnen die Möglichkeit einer Restitution entzogen ist, sondern daß vielmehr auch unter diesen Bedingungen noch Umsetzungen vor sich gehen, die aber mit einem irreparablen Verlust der Regenerationsfähigkeit verknüpft sind, die also einen anderen Charakter haben als die Vorgänge bei der funktionellen Dissociation. Offenbar greift der Zerfall unter diesen Umständen auf tiefere Teile des Biogenmoleküls über, und die bei der funktionellen Dissociation frei gewordenen Valenzen werden in anderer und festerer Weise gebunden als unter gewöhnlichen Verhältnissen.

Es ergeben sich also für die Regeneration des Biogenrestes folgende Momente:

1) Die durch die funktionelle Dissociation des Biogenmoleküls frei gewordenen Valenzen werden durch geeignete Kohlenstoffgruppen und Sauerstoff

---

1) Winterstein, „Ueber die Wirkung der Wärme auf den Biotonus der Nervencentren". In Zeitschr. f. allgem. Physiologie, Bd. 1, 1902, p. 137.

2) H. v. Baeyer, „Zur Kenntnis des Stoffwechsels in den nervösen Centren". In Zeitschr. f. allgem. Physiol., Bd. 1, 1902, p. 266.

wieder so gesättigt, daß der Status quo ante wiederhergestellt ist.

2) Das für diese Schließung der entstandenen Lücken erforderliche Ersatzmaterial wird unter normalen Verhältnissen durch die vorbereitenden Prozesse der Verdauung stets in geeigneter Form und reichlicher Menge zur Verfügung gehalten.

3) Die Restitution des Biogenrestes erfolgt unter gewöhnlichen Verhältnissen mit ungefähr gleicher Geschwindigkeit wie der funktionelle Zerfall des fertigen Moleküls.

4) Sauerstoffmangel sowohl wie vollständiger Verbrauch alles organischen Brennmaterials führt das Biogenmolekül nicht in einen stabilen Zustand „latenten Lebens“ über, sondern erzeugt tiefergehende Umsetzungen, die mit einem dauernden Verlust der Regenerationsfähigkeit verbunden sind.

4. Der Stickstoffumsatz.

Geht auf der einen Seite aus der Thatsache, daß Steigerung der Funktion keine bemerkenswerte Steigerung des Stickstoff-, sondern nur des Sauerstoff- und Kohlenstoffumsatzes erzeugt, eine ausschließliche Beteiligung stickstofffreier Atomgruppen des Biogenmoleküls an der funktionellen Dissociation hervor, so besteht doch auf der anderen Seite bei der lebendigen Substanz unter allen Umständen auch andauernd eine Stickstoffausscheidung. Die aus den grundlegenden Untersuchungen von Voit und seiner Schule abgeleiteten Gesetze des tierischen Stoffwechsels zeigen, daß diese Stickstoffausscheidung nicht nur mit der Menge des zugeführten Nahrungseiweißes steigt und sinkt, sondern daß sie auch bei reichlicher Kohlehydrat- und Fettnahrung und selbst im Hungerzustande vorhanden ist. Bei verhungernden Tieren erfährt sie sogar kurz vor dem Hungertode noch eine Steigerung. Es ergiebt sich aus diesen Thatsachen, daß neben der funktionellen Dissociation des Biogens auch noch ein andersartiger, tiefergehender Zerfall desselben stattfindet, wenn auch in geringerem Umfange.

Wie tief dieser mit Stickstoffausscheidung verbundene Zerfall unter gewöhnlichen Bedingungen das Biogenmolekül ergreift, ob es sich dabei um eine totale Zertrümmerung desselben handelt, oder ob und wie weit Teile desselben zum Aufbau wieder verwendet werden, das sind Fragen, auf die sich heute noch keine Antwort geben läßt. Die Verhältnisse im Hungerzustande, bei dem man aus der

Mehrausscheidung von Kreatin, aus dem Auftreten von Aceton und aus anderen Momenten auf einen totalen Zerfall des Biogenmoleküls schließen könnte, gestatten keinen Rückschluß auf die normalen Verhältnisse, da ja im Hungerzustande die lebendige Substanz gewisser Gewebe die Rolle des Nahrungseiweißes für den übrigen Körper übernimmt und daher vollkommen zersetzt wird. Die Frage, ob das Biogenmolekül sich nach dem mit Stickstoffabgabe verbundenen Zerfall wieder regenerieren kann oder nicht, muß daher vorläufig offen gelassen werden.

Hermann [1]) hat den mit Stickstoffausscheidung verknüpften Zerfall des Biogenmoleküls bereits als einen „Abnutzungsprozeß“ bezeichnet. Ich glaube, daß dieser Vergleich in bildlichem Sinne das Verhältnis treffend charakterisiert. Die Biogene sind ungemein labile Verbindungen. Wie im vorigen Abschnitt gezeigt wurde, ist selbst der Biogenrest der bei der funktionellen Dissociation zurückbleibt, durchaus kein stabiler Körper, sondern erfährt auch ohne Zufuhr von Sauerstoff und kohlenstoffhaltigem Ersatzmaterial noch weitergehende Umsetzungen, wenn dieselben auch so allmählich und in so geringem Umfange sich vollziehen, daß sie nach außen hin keinen sichtbaren Ausdruck finden. Es ist daher sehr begreiflich, daß auch während des normalen Lebens hier und da immer einzelne Biogenmoleküle gelegentlich eine tiefergehende Zerstörung erleiden. Anlässe dazu sind ja genug da. Die zahllosen chemischen Prozesse, die sich in der Zelle abspielen, werden zum Teil durch Wärmeentwicklung, zum Teil direkt durch chemische Affinitäten hin und wieder Biogenmoleküle tiefergehend affizieren. Nach dem funktionellen Zerfall werden gelegentlich Konstellationen vorhanden sein, unter denen die frei gewordenen Valenzen momentan nicht durch die erforderlichen Gruppen, sondern auf eine andere Weise gebunden werden, die einen weiteren Stoffwechsel des Moleküls verhindert und so den Biogenrest für seine Funktion unbrauchbar macht. In diesem Sinne kann man wohl von einer „Abnutzung“ der lebendigen Substanz reden. Sie wäre im Hinblick auf die Oekonomie, die sonst im Organismus besteht, gewissermaßen eine Unvollkommenheit, die aber offenbar eine unvermeidliche Begleiterscheinung des Stoffwechsels repräsentiert. Ich möchte daher diese zweite Art des Zerfalls als „destruktiven Zerfall“ dem „funktionellen Zerfall“ gegenüberstellen. Dann ergiebt sich folgendes:

---

1) L. Hermann, „Untersuchungen über den Stoffwechsel der Muskeln, ausgehend vom Gaswechsel derselben“, Berlin 1867, p. 99.

1) Beim Stoffwechsel finden nebeneinander in der lebendigen Substanz zwei verschiedene Arten des Biogenzerfalls statt, die funktionelle Dissociation und der destruktive Zerfall.

2) Die funktionelle Dissociation ist ausschließlich mit einer Abgabe von stickstofffreien Zerfallsprodukten verknüpft und steigt oder sinkt mit der Beanspruchung der Funktion.

3) Der destruktive Zerfall besteht in einer tiefergehenden Zersetzung des Biogenmoleküls unter Stickstoffausscheidung und tritt an Umfang unter normalen Verhältnissen hinter die funktionelle Dissociation zurück. Er ist in hohem Grade unabhängig von der funktionellen Beanspruchung der lebendigen Substanz und nur die Folge der großen Labilität des Biogenmoleküls, das durch die verschiedenartigen Vorgänge in der Zelle fortwährend in gewissem Maße alteriert wird.

5. Die Vermehrung der Biogenmenge.

Die Erscheinungen der Selbsterhaltung, des Wachstums, der Fortpflanzung und der Regeneration zeigen, daß die lebendige Substanz die Fähigkeit hat, sich mit Hilfe der aufgenommenen Nahrungsstoffe zu vermehren. Vom Boden der Biogenhypothese aus bedeutet das eine Zunahme der Biogenmenge, und es entsteht die Frage, wie diese Vermehrung des Biogens mechanisch erfolgen kann. Bei genauerer Ueberlegung sind hier verschiedene Möglichkeiten denkbar. Indessen bei den sehr unvollkommenen Vorstellungen von der Konstitution des Biogenmoleküls wird es begreiflicherweise kaum möglich sein, einen bestimmten Modus als der Wirklichkeit entsprechend zu begründen. Es kann sich daher hier nur darum handeln, die verschiedenen Möglichkeiten vom Standpunkt der Biogenhypothese zu erörtern und auf ihre größere oder geringere Wahrscheinlichkeit zu prüfen.

Die nächstliegende Annahme wäre vielleicht die, daß aus dem durch die vorbereitenden Prozesse der Verdauung entstandenen Baumaterial auf synthetischem Wege sich neue Biogenmoleküle von selbst bildeten. Allein man würde hier, namentlich wenn man an die grünen Pflanzen denkt, ungeheuer komplizierte Synthesen annehmen müssen, und man würde für das Zustandekommen derselben wohl wieder zu der

Hilfsannahme synthetisierender Enzyme seine Zuflucht nehmen. Die Frage, ob solche synthetisierenden Enzyme in der lebendigen Substanz in bemerkenswertem Umfange vorhanden sind und bei den Synthesen der höchst komplizierten organischen Verbindungen mitwirken, ist aber, wie wir sahen, bisher noch recht dunkel. Es muß ferner unter der obigen Annahme auffallend erscheinen, daß es nicht mehr möglich ist, in einem Brei von Gewebesubstanz, den man etwa durch Zerreiben von einzelligen oder vielzelligen Organismen bei niedriger Temperatur erhält, und in dem doch genügende Mengen von Baumaterial noch vorhanden sein dürften, wieder Synthesen von lebendiger Substanz zu erzielen. Alle Versuche einer Urzeugung sind bekanntlich fehlgeschlagen. Auf der anderen Seite scheint dagegen die fundamentale Beobachtungsthatsache, daß lebendige Substanz immer nur da entsteht, wo schon lebendige Substanz vorhanden ist, einen Fingerzeig zu geben in der Richtung, daß neue Biogenmoleküle nur unter Mithilfe von schon vorhandenen Biogenmolekülen aus dem zur Verfügung stehenden Baumaterial gebildet werden können. Diese Annahme würde vom Standpunkt der Biogenhypothese im Grunde nichts anderes sein als der einfachste und konsequenteste Ausdruck der genannten Erfahrungsthatsache, und es würde nur die Frage entstehen, wie diese Bildung von neuen Biogenmolekülen durch schon vorhandene Biogenmoleküle aus dem geeigneten Baumaterial etwa verläuft, wenigstens welches Prinzip ihr zu Grunde liegt.

Als Vergleich drängt sich hier der Gedanke an das Wachstum von Krystallen in ihrer Mutterlauge auf, ja, OSTWALD[1]) ist in seinem Hamburger Vortrage noch weiter gegangen und hat diesen Gedanken nicht bloß als Vergleich, sondern direkt als eine Möglichkeit des thatsächlichen Geschehens hingestellt. Er ist überzeugt, daß die Bildung ganz verschiedenartiger Stoffe in den Gewebezellen des Tierkörpers aus einer und derselben Flüssigkeit, dem Blute, auf demselben Prinzip beruht, wie die sogenannte „Keimwirkung“ eines Krystalls in übersättigten oder unterkühlten Lösungen. Allein es liegt auf der Hand, daß der Durchführung dieses Gedankens doch noch manche Schwierigkeiten im Wege stehen. Zunächst läßt sich nicht ohne weiteres annehmen, daß die Gewebeflüssigkeit, wie OSTWALD voraussetzt, eine in Bezug

1) W. OSTWALD, „Ueber Katalyse“. Hamburger Naturforscher-Versammlung, 1901.

auf die verschiedensten Stoffe übersättigte Lösung vorstellt. Wir haben für diese Voraussetzung jedenfalls bisher keine Anhaltspunkte. Sodann ist noch der Umstand zu berücksichtigen, daß ja die in den Gewebezellen gebildeten Stoffe nicht im Blute oder besser in der Gewebeflüssigkeit vorgebildet sind. OSTWALD wirft daher die Frage auf, „ob denn auch Verbindungen, die in der Flüssigkeit nicht vorgebildet sind, sondern erst durch chemische Wechselwirkung der darin enthaltenen Stoffe entstehen müssen, Uebersättigung gegen berührende feste Phasen zeigen können", und bejaht diese Frage unter anderem mit dem Hinweis auf die Thatsache, daß in verdünnten Lösungen von Bleisalzen und Thiosulfaten eine Uebersättigung in Bezug auf Bleisulfid entsteht, das sich erst durch chemische Umsetzung in der Lösung bilden kann. Allein man sieht, hier handelt es sich schon nicht mehr um das rein physikalische Prinzip der „Keimwirkung" in Mutterlaugen, sondern es werden außerdem zur Erklärung des Vorganges noch vorbereitende chemische Umsetzungen herangezogen, die erst den erforderlichen Stoff in übersättigter Lösung produzieren müssen. Mit der Annahme einer reinen physikalischen „Keimwirkung", wie sie beim einfachen Auskrystallisieren übersättigter oder unterkühlter Lösungen stattfindet, kommt man jedenfalls allein nicht aus.

Ist man also gezwungen, bei dem Vorgang der Bildung neuer durch die schon vorhandenen Biogenmoleküle chemische Kräfte wirken zu lassen, so hat die schon von PFLÜGER [1]) geäußerte Vorstellung viel mehr Wahrscheinlichkeit, daß es sich dabei um Polymerisationen oder Kondensationen handelt. Diese Annahme findet ihre beste Stütze im Objekt selbst, denn die Kohlenstoffverbindungen haben an sich eine außerordentlich große Neigung, Ketten von gleichartigen Gliedern zu bilden, und vor allem sehen wir diese Neigung ausgesprochen bei den wichtigsten organischen Verbindungen der lebendigen Substanz, den Eiweißkörpern und Kohlehydraten. Es dürfte also keine sonderlichen Schwierigkeiten bieten, wenn man sich vorstellt, daß das Biogenmolekül an seinen verschiedenen Enden nach und nach passende Atomgruppen aus dem umgebenden Baumaterial an sich zieht und direkt als solche oder etwa unter Wasserabspaltung anlagert, so daß durch diesen fortschreitenden Prozeß polymere Biogenmoleküle entstehen. Passendes

1) PFLÜGER, „Ueber die physiologische Verbrennung etc.". In PFLÜGER's Arch., Bd. 10, 1875.

Material für diesen Polymerisierungsprozeß wird unter den verhältnismäßig einfachen Trümmern, die durch die vorbereitenden Prozesse aus den Eiweißkörpern, Kohlehydraten, Fetten etc. der Nahrung hervorgegangen sind, immer vorhanden sein. Ich denke mir, daß es in der lebendigen Zelle etwa aussieht wie auf einem großen Bauplatz. Wie die Steinmetzen aus dem herbeigeschafften Rohmaterial die verschiedenartigen Formen der Bausteine für Ecken, Thorbögen, Fenster, Türme, Simse, Füllungen etc. glatt, gerade, gewölbt, kubisch, einfach oder reich profiliert etc. herstellen und wie die Bauleute aus dem in Fülle vorhandenen Material die gerade für jeden momentanen Zweck passenden Stücke herausgreifen und an der betreffenden Stelle einfügen, so verarbeiten die Enzyme im Körper das als Nahrung aufgenommene Rohmaterial und formen daraus die den verschiedenen Bedürfnissen entsprechenden einfachen Bausteine in mannigfachster Form und großer Fülle, aus denen dann die chemischen Affinitäten des Biogenmoleküls das für die betreffende Stelle Passende herausnehmen, um es in bestimmter Lage und eventuell auch noch ein wenig zurecht geschlagen, dem Bau des großen Moleküls einzufügen.

Nimmt man auf diese Weise ein Wachsen des Biogenmoleküls in seinen verschiedenen Teilen durch Polymerisation an, so entsteht die Frage, was geschieht mit den großen polymeren Molekülen? Wachsen sie durch immer weitergehende Polymerisation in infinitum weiter oder fallen sie nach der Polymerisation in einfache Biogenmoleküle auseinander? Pflüger[1]) hat bekanntlich das erstere angenommen und ist zu der Vorstellung gelangt, daß nicht bloß die Zellen, sondern ganze Organe, wie das Nervensystem etc., aus ungeheuren, durch Polymerisation entstandenen, äußerst verzweigt gebauten „Riesenmolekülen“ bestehen. Ich habe mich von dem Vorteil dieser Vorstellung nie recht überzeugen können. Sie erscheint mir nicht nur überflüssig, sondern, in vielen Fällen wenigstens, auch nicht einmal zutreffend. So zeigen z. B. die Strömungserscheinungen des Protoplasmas bei Myxomyceten, in Pflanzenzellen, bei Amöben, am deutlichsten aber auf den langen, vielverzweigten und anastomosierenden Pseudopodienfäden der marinen Rhizopoden, daß die einzelnen Teilchen der lebendigen Substanz in einer fortwährenden Durchmischung begriffen sind und ununterbrochen ihre gegenseitige Lage in ausgedehntestem Maße verändern. Unter solchen Umständen kann von dem dauernden

1) Pflüger, l. c., p. 307.

Bestehen eines einzigen großen „Riesenmoleküls“ schon in der einzelnen Zelle gar keine Rede sein. Es müßte geradezu in einem fort zerreißen und sich wieder von neuem in anderer Kombination zusammenfügen. Dann ist aber die ganze Annahme überflüssig. Auch die Erregungsleitung, die PFLÜGER u. A. besonders durch die Annahme fibrillenartig ausgewachsener „Riesenmoleküle“ verständlich machen wollen, setzt durchaus nicht ein solches Verhältnis voraus, denn auch bei den Rhizopoden mit ihrer fortwährenden Protoplasmadurchmischung finden wir schon die Erscheinung der Erregungsleitung, ja bei manchen erfolgt die Fortleitung sogar mit ganz beträchtlicher Geschwindigkeit. Zu was für abenteuerlichen Phantasieen aber eine weitere Ausspinnung der PFLÜGER'schen Idee von den „Riesenmolekülen“ führt, zeigt am deutlichsten die Spekulation über die Struktur der lebendigen Substanz und die Ableitung verschiedener Lebenserscheinungen von G. HÖRMANN [1]), auf die hier nur als charakteristisches Kuriosum verwiesen sei.

Die Annahme eines dauernd bestehenden Aufbaues der lebendigen Substanz aus ungeheuren „Riesenmolekülen“ birgt aber sogar eine nicht zu unterschätzende Gefahr. Sie verführt nämlich geradezu zu der Vorstellung einer starren Struktur der lebendigen Substanz, und auch PFLÜGER [2]) ist dieser Verführung unterlegen. In seiner Bonner Rektoratsrede von 1889 entwickelt er den Gedanken, „daß der gallertartige Zustand des Zellinhalts ein inniges Gemenge von absolut flüssiger mit absolut fester Materie darstellt“ und erblickt in der „absolut festen Materie“ die eigentliche Trägerin aller Lebenserscheinungen.

Es ist hier nicht der Ort, die Thatsachen der Beobachtung und des Experiments, die diese Ansicht unbedingt widerlegen, noch einmal wieder alle aufzuzählen. Nachdem von BERTHOLD, QUINCKE, BÜTSCHLI und vielen anderen schon der Nachweis geführt war, daß das Protoplasma sich physikalisch wie eine Flüssigkeit verhält, habe ich selbst gezeigt, daß sich die Bewegungserscheinungen der lebendigen Substanz nur aus der Flüssigkeitsnatur derselben ableiten lassen [3])

---

1) G. HÖRMANN, „Die Kontinuität der Atomverkettung, ein Strukturprinzip der lebendigen Substanz“, Jena 1899.

2) PFLÜGER, „Die allgemeinen Lebenserscheinungen“, Bonn 1889, p. 30 ff.

3) MAX VERWORN, „Die Bewegung der lebendigen Substanz“, Jena 1892.

und habe in meiner allgemeinen Physiologie [1]) die wichtigsten Beweise für die flüssige Konsistenz des Protoplasmas zusammengefaßt. In letzter Zeit hat JENSEN [2]) in einer kritischen Untersuchung von neuem den Flüssigkeitscharakter der lebendigen Substanz wieder ausführlich erörtert und schließlich hat RHUMBLER [3]) kürzlich sich nochmals der Mühe unterzogen, durch eine ungemein tief eindringende und umfassende Reihe von minutiösen Beobachtungen und Experimenten an den verschiedensten Objekten den Nachweis der flüssigen Beschaffenheit der lebendigen Substanz von neuem zu führen. Wenn trotzdem auch heute noch von einzelnen, denen die entscheidenden Objekte und Thatsachen fremd sind, die alte Idee, es könne die „Organisation" nur an ein festes Substrat geknüpft sein, immer wieder kritik- und gedankenlos nachgeschrieben wird, so erinnert das ein wenig an den Bauern aus der Nähe von Jena, der bis zu seinem Tode bestritt, daß es eine Eisenbahn gäbe, obwohl er sich durch einen kurzen Spaziergang davon hätte überzeugen können. Am unbegreiflichsten aber ist es, wie ein Physiologe, der doch gewöhnt ist, den Stoffwechsel als die Grunderscheinung des Lebens zu betrachten, das Substrat der Lebenserscheinungen für ein „absolut festes" halten kann, denn absolute Festigkeit und Stoffwechsel schließen einander schlechterdings aus. Der Begriff der absoluten Festigkeit enthält als wesentliches Moment die starre Unverschiebbarkeit der Teilchen; der Begriff des Stoffwechsels verlangt als wichtigste Forderung die fortwährende Umlagerung der Teilchen. Jeder Versuch, diese beiden Momente miteinander zu vereinigen, muß scheitern. Entweder muß man das eine aufgeben oder das andere. Nähme man etwa an, daß die lebendige Substanz ein starres Gerüstwerk enthielte, das nur an seiner Oberfläche, wo es mit der in den Maschen enthaltenen Flüssigkeit in Berührung ist, einen Stoffwechsel besäße, so daß nur an der Oberfläche Atome und Atomgruppen in das an sich starre Gerüst ein- und austräten, so wäre auch nur die Oberfläche des Gerüstes lebendig, denn lebendig ist nur, was einen Stoffwechsel hat. Die inneren Teile des Gerüsts wären also am Zustandekommen der Lebenserscheinungen unbe-

---

1) Derselbe, „Allgemeine Physiologie", III. Aufl. Jena 1901.

2) P. JENSEN, „Ueber den Aggregatzustand des Muskels und der lebendigen Substanz überhaupt". In PFLÜGER's Arch., Bd. 80, 1900, p. 176.

3) L. RHUMBLER, „Der Aggregatzustand und die physikalischen Besonderheiten des lebenden Zellinhalts". In Zeitschr. f. allgem. Physiol., Bd. 1, 1902, p. 279.

teiligt, mithin nicht lebendige Substanz, sondern Stützwerk, Reservematerial oder sonst ein am Lebensprozeß gerade nicht beteiligtes Element des Protoplasmas. Nähme man aber an, daß das starre Gerüstwerk so fein wäre, daß es gewissermaßen nur aus Oberflächenschicht vom Durchmesser einer oder weniger Molekülbreiten bestände, und daß der Ein- und Austritt der Atome und Atomgruppen im Stoffwechsel durch die ganze Dicke der Gerüstbalken hin erfolgte, so hätte man wieder kein „absolut festes" Gerüst. Es ist eben unmöglich, die Momente der absoluten Festigkeit und des Stoffwechsels miteinander zu vereinigen. Dagegen ist sehr wohl der Begriff der Struktur und der Form mit der Flüssigkeitsnatur vereinbar. Das sei besonders betont, um Mißverständnisse auszuschließen. Strukturen und Formen sind auch von Flüssigkeiten bekannt, ja von Flüssigkeiten, deren Teilchen in äußerst lebhafter Bewegung begriffen sind, wie bei einem Springbrunnen. Eine Struktur muß immer in einer Flüssigkeit entstehen, wenn sich die Teilchen in bestimmt geordneter Richtung gegeneinander bewegen, wenn Flüssigkeitsströme entstehen. Indessen, es ist hier, wie gesagt, nicht der Ort, auf diese weiter abliegenden Dinge näher einzugehen. Es soll nur darauf hingewiesen werden, daß die Idee einer „absolut festen" Struktur der lebendigen Substanz, wie sie Pflüger aus seiner Annahme von polymeren, in infinitum wachsenden „Riesenmolekülen" abgeleitet hat, sich mit den Grundthatsachen des Stoffwechsels nicht verträgt.

Die Thatsachen sowohl wie die Ueberlegungen schließen die Annahme von riesigen, zusammenhängenden polymeren Biogenmolekülen vollständig aus. So wertvoll die von Pflüger zuerst geäußerte Idee eines Wachstums der Biogenmoleküle durch Polymerisation ist, so überflüssig und unbrauchbar erscheint die Annahme eines unbegrenzten Auswachsens zu polymeren „Riesenmolekülen". Ich würde mir daher vorstellen, daß die Biogenmoleküle zwar durch Polymerisation ihrer einzelnen Atomgruppen wachsen, daß aber die polymeren Biogenmoleküle an bestimmten Stellen gelegentlich wieder zerbrechen, vielleicht unter Wasseraufnahme oder ähnlichen lokalen Umsetzungen an der Bruchstelle, so daß auf diese Weise nicht ein Auswachsen zu langen Ketten, sondern eine Vermehrung der Einzelmoleküle zu stande käme.

Nach alledem möchte ich zusammenfassend sagen:

1) Lebendige Substanz wird nur gebildet von schon vorhandener lebendiger Substanz.

2) Die Vermehrung der Biogenmoleküle erklärt sich am einfachsten aus der Polymerisation schon vorhandener Biogenmoleküle, indem die polymeren Moleküle gelegentlich in einfache Biogenmoleküle zerbrechen.

3) Die Annahme eines Auswachsens der Biogenmoleküle durch Polymerisation zu dauernd zusammenhängenden „Riesenmolekülen“ ist überflüssig und unzweckmäßig, und die aus dieser Annahme leicht entstehende Idee von einer „absolut festen“ Struktur der lebendigen Substanz widerspricht den Thatsachen.

6. Biogen und Zelle.

Es bleibt schließlich noch eine Frage zu erörtern, das ist die Frage, wie verhält sich die Biogenhypothese zur Zellenlehre? Da wir die lebendige Substanz auf der Erdoberfläche nur in der Gestalt von Zellen und Zellenaggregaten kennen und da jede Zelle, wenn wir absehen von den in diesem Punkte noch etwas zweifelhaften Bakterien und den reifen Erythrocyten der höheren Wirbeltiere, mindestens aus zwei verschiedenen Differenzierungsprodukten, dem Protoplasma und dem Kern besteht, so handelt es sich darum, die durch diese Differenzierung der beiden allgemeinen Zellbestandteile bedingte Komplikation des Zellstoffwechsels mit der Biogenhypothese zu vereinigen und die Brücke zu schlagen vom Stoffwechsel des Biogens zum Stoffwechselgetriebe der Zelle.

Da entsteht vorerst die Frage, wo man sich die Biogensubstanz in der Zelle lokalisiert zu denken habe. Man kann sie offenbar im Protoplasma, man kann sie im Zellkern, man kann sie aber auch in beiden suchen.

Zunächst läßt sich mit aller wünschenswerten Klarheit zeigen, daß man das Protoplasma der Zelle als Träger des Biogens anzusprechen hat. Die operativen Experimente an einzelligen Organismen, welche in den letzten Jahrzehnten des vorigen Jahrhunderts die Grundlage für unsere Auffassung von der physiologischen Rolle der beiden wesentlichen Zellbestandteile gelegt haben, lehren zur Evidenz, daß die charakteristischen Lebenserscheinungen des Protoplasmas auch nach Ausschaltung des Zellkerns noch mehr

oder weniger lange Zeit fortbestehen. Nachdem NUSSBAUM[1]) und GRUBER[2]) gefunden hatten, daß auch kernlose Teilstücke von Infusorienzellen noch einige Zeit am Leben erhalten werden können, zeigte ich[3]), daß kernlose Teilstücke von marinen Rhizopoden (Polystomella) noch fast 3 Wochen am Leben bleiben und dabei in durchaus normaler Weise Pseudopodien bilden, auf Reize reagieren und sogar noch Nahrungsorganismen festhalten und abtöten können. Kurz darauf teilte BALBIANI[4]) und wenig später auch ich[5]) ausführliche Versuchsreihen an Wimperinfusorien mit, aus denen hervorging, daß kernlose Teilstücke noch tagelang am Leben erhalten werden können, und nachdem sie das infolge der Operation entstandene Erregungsstadium schnell überwunden haben, alle die charakteristischen koordinierten Wimperbewegungen ausführen, welche die betreffenden Zellteile in ihrem Zusammenhange mit dem intakten Zellkörper auszuführen pflegen. Dabei sind die Erregbarkeit für Reize und alle charakteristischen Reizreaktionen vollkommen erhalten. Ebenso konnte ich bei Difflugia[6]) und später bei marinen Radiolarien[7]) das Fortbestehen der normalen Bewegungen, Erregbarkeit und zugleich der Sekretion von Schleim an kernlosen Protoplasmamassen nachweisen. An Pflanzenzellen (Spirogyra) machten KLEBS[8]) und GERASSIMOFF[9]) analoge Beobachtungen. Es gelang

---

1) NUSSBAUM, „Ueber spontane und künstliche Teilung von Infusorien". In Verh. d. naturh. Ver. d. preuß. Rheinlande. Bonn 1884. — Derselbe, „Ueber Teilbarkeit der lebendigen Materie. I. Die spontane und künstliche Teilung der Infusorien". In Arch. f. mikr. Anat., Bd. 26, 1886.

2) A. GRUBER, „Beiträge zur Kenntnis der Physiologie und Biologie der Protozoen". In Ber. d. naturf. Ges. zu Freiburg i. Br., Bd. 1, 1886.

3) MAX VERWORN, „Biologische Protistenstudien". In Zeitschr. f. wiss. Zool., Bd. 46, Heft 4, 1888.

4) BALBIANI, „Recherches expérimentales sur la mérotomie des Infusoires ciliés". In Recueil zoologique Suisse, T. 5, 1888 (19 Nov.).

5) MAX VERWORN, „Psycho-physiologische Protistenstudien. Experimentelle Untersuchungen". Jena 1889.

6) Derselbe, „Biologische Protistenstudien", II. In Zeitschr. f. wiss. Zool., Bd. 50, 1890.

7) Derselbe, „Die physiologische Bedeutung des Zellkerns". In PFLÜGER's Arch., Bd. 51, 1891.

8) G. KLEBS, „Ueber den Einfluß des Kerns in der Zelle". In Biolog. Centralbl., 1887, No. 7.

9) GERASSIMOFF, „Ueber die kernlosen Zellen bei einigen Conjugaten". In Bull. de la Soc. Imp. des Naturalistes de Moscou, 1892. — Derselbe, „Ueber ein Verfahren, kernlose Zellen zu erhalten". In Bull. de la Soc. Imp. des Naturalistes de Moscou, 1897.

ihnen, durch Plasmolyse (KLEBS) oder Narkose (GERASSIMOFF) kernlose Protoplasmamassen innerhalb der Zellmembran zu gewinnen und diese wochenlang am Leben zu erhalten, wobei das Protoplasma die in ihm angehäufte Stärke allmählich verbrauchte und, wenn es Chlorophyllteile enthielt, im Lichte sogar neue Stärke zu bilden im stande war. Schließlich konnte ich auch nachweisen[1]), daß kernlose Protoplasmastücke von gewissen Wimperinfusorien mit wasserreichem Protoplasma (Bursaria) ebenso wie die kernhaltigen Stücke, wenn sie in einem sehr kleinen Wassertropfen einem starken Strom von reinem Wasserstoff ausgesetzt werden, nach kurzer Zeit ihre Wimperbewegungen verlangsamen und schließlich ganz einstellen, indem sie dem körnigen Zerfall erliegen, daß es aber sehr häufig gelingt, die dem Absterben nahen Teilstücke zu retten, wenn man den Wasserstoff wieder durch atmosphärische Luft ersetzt. Es geht daraus hervor, daß auch die Atmung im Protoplasma sich abspielt und noch in kernlosen Teilstücken fortbesteht. Diese Thatsachen lassen keinen Zweifel darüber, daß sich die Lebensprozesse der Zelle, soweit sie nicht in einer Vermehrung der lebendigen Substanz bestehen, sämtlich noch eine Zeit lang am kernlosen Protoplasma abspielen können. Vom Standpunkt der Biogenhypothese wird man dadurch gezwungen, die Biogensubstanz im Protoplasma zu suchen, und man wird aus naheliegenden Gründen nicht die geformten Einlagerungen, sondern die amorphe Grundsubstanz des Protoplasmas als den Sitz des Biogens in Anspruch nehmen.

Damit ist indessen noch nicht erwiesen, daß im Zellkern keine Biogensubstanz vorhanden ist. Es wäre ja möglich, daß sie sich hier ebenso findet wie im Protoplasma. Experimentell dürfte sich diese Möglichkeit kaum mit Sicherheit ausschließen lassen. Allein große Wahrscheinlichkeit möchte ich einer derartigen Annahme doch nicht beilegen. Wir finden, daß die charakteristischen Lebenserscheinungen der Zelle fast sämtlich am Protoplasmakörper zum sichtbaren Ausdruck kommen. Wenn wir einmal, wie bei den Fortpflanzungserscheinungen der Zelle, am Kern tiefgehende Veränderungen auftreten sehen, so zeigt er diese nie allein, sondern immer nur, wenn auch das Protoplasma zugleich lebhafte Vorgänge erkennen läßt. Meist, z. B. im Leben der nicht mehr wachsenden Zelle, liegt der Kern scheinbar indifferent im Protoplasma, und die

---

1) MAX VERWORN, „Die physiologische Bedeutung des Zellkerns". In PFLÜGER's Arch., Bd. 51, 1891.

sichtbaren Lebenserscheinungen spielen sich nur am Protoplasma ab. Isolierte Kerne, wie ich sie auf operativem Wege von Wimperinfusorien und von Radiolarien [1]) erhalten habe, zeigen niemals mehr Lebenserscheinungen und gehen im Gegensatz zum Protoplasma derselben Zellen stets in sehr kurzer Zeit zu Grunde. Eine Atmung scheint der Kern im Gegensatz zum Protoplasma nicht zu besitzen. Demoor [2]) fand bei Tradescantiazellen, daß der Zellkern, wenn die Bewegung des Protoplasmas in einer reinen Wasserstoffatmosphäre vollkommen gelähmt ist, noch ungestört zur Teilung übergehen kann und daß die Kernteilung ohne eine entsprechende Protoplasmateilung bis zu Ende mit durchaus normaler Geschwindigkeit verläuft. Auch konnte Demoor feststellen, daß bei Leukocyten der Zellkern in einer reinen Wasserstoffatmosphäre seine Bewegungen unverändert beibehält, während das Protoplasma dieselben sofort einstellt. Das spricht dafür, daß im Zellkern eine eigentliche Atmung, d. h. Sauerstoffverbrauch und Kohlensäurebildung nicht stattfindet. Alle diese Umstände müssen die Annahme, daß auch im Kern Biogensubstanz enthalten sei, in hohem Grade unwahrscheinlich machen, wenn sie auch nicht gerade im stande sind, dieselbe direkt zu widerlegen.

Dagegen wäre es durchaus verfehlt, den Zellkern als ein nebensächliches oder gar unentbehrliches Glied im Leben der Zelle zu betrachten. Ich habe im Jahre 1891 zum ersten Male auf Grund umfassender Experimente und unter kritischer Berücksichtigung aller früher gelegentlich beobachteten histologischen und physiologischen Befunde in systematischer Weise die Grundlage zu legen versucht für ein Verständnis der physiologischen Rolle, welche der Zellkern im Leben der Zelle spielt [3]). Was danach als vollkommen gesichert betrachtet werden muß und was in allen späteren Untersuchungen immer wieder neue Bestätigungen erfahren hat, ist folgendes. Kern und Protoplasma sind nur vereint lebensfähig. Isolierte Zellkerne gehen ebenso zu Grunde wie kernlose Protoplasmamassen. Das Absterben der letzteren kann sich unter gün-

---

1) Max Verworn, „Die physiologische Bedeutung des Zellkerns". In Pflüger's Arch., Bd. 51, 1891.

2) Jean Demoor, „Contribution à l'étude de la physiologie de la cellule (indépendance fonctionelle du protoplasma et du noyau). In Archives de Biologie, T. 13, 1894, Liège 1894.

3) Max Verworn, „Die physiologische Bedeutung des Zellkerns". In Pflüger's Arch., Bd. 51, 1891. — Derselbe, „Allgemeine Physiologie", 3. Aufl., p. 529—548, Jena 1901.

stigen Bedingungen längere Zeit hinziehen, wobei sich nach und nach charakteristische Ausfallserscheinungen der normalen Lebensprozesse bemerkbar machen. Die physiologischen Beziehungen zwischen Kern und Protoplasma bestehen in einem gegenseitigen Stoffaustausch. Zellkern und Protoplasma sind integrierende Glieder im Stoffwechsel der Zelle. Man darf sich daher in chemischer Hinsicht den Zellkern, auch wenn er für mikroskopische Beobachtung vielfach durch eine „Membran“ vom Protoplasma abgegrenzt erscheint, doch nicht als absolut scharf vom Protoplasma getrennt vorstellen. Es besteht ja zwischen beiden ein sehr reger Grenzverkehr und die diffusiblen Stoffe beider mischen sich fortwährend miteinander. Man wird sich davon leichter eine Anschauung machen können, wenn man sich die Verhältnisse des mikroskopischen Bildes nochmals so ungeheuer vergrößert denkt, daß man das Getriebe der Moleküle und Atome zu verfolgen im stande wäre. Nach alledem ist es unzweifelhaft, daß im ungestörten Lebensgetriebe der Zelle der Kern dem Biogen des Protoplasmas gewisse Stoffe liefert, die ich zunächst, um einen kurzen, nichts präjudizierenden Namen dafür zu haben, als „Kernstoffe“ bezeichnet habe, und die zur Unterhaltung des Stoffwechsels der Biogene unbedingt erforderlich sind. Entscheidet man sich daher für die oben als wahrscheinlich hingestellte Anschauung, daß das Biogen nur im Protoplasma enthalten ist, so würde man nach diesen Erfahrungen über die physiologische Rolle des Zellkerns beim Stoffwechsel der Zelle den Kern als Depot von Ersatzmaterial für gewisse, zur Erhaltung des Stoffwechsels der Biogenmoleküle notwendige Stoffe anzusehen haben, dessen Bestand immer wieder aus dem Material der von außen zugeführten und zum Teil vielleicht erst durch einzelne Protoplasmabestandteile zubereiteten Stoffe ergänzt wird.

Die Notwendigkeit, daß den Biogenmolekülen im Protoplasma für ihre restitutiven Prozesse stets das nötige Ersatzmaterial in reichlicher Menge und geeigneter Form zur Verfügung stehen muß, ist schon oben betont worden. Es läßt sich aber auch nachweisen, daß thatsächlich große Reservedepots in der Zelle vorhanden sind, und zwar sowohl Sauerstoffdepots wie auch Depots von organischem Baumaterial.

Betrachten wir zunächst die Reservedepots von Sauerstoff. Es ist seit langer Zeit bekannt, daß sowohl einzellige Organismen, als auch Gewebe von Metazoen in einer sauerstofffreien

Atmosphäre vielfach noch längere Zeit ungestört weiterleben, ehe sie zu Grunde gehen. Da sie, wie HERMANN's Muskeln und PFLÜGER's Frösche zeigen, während dieser Zeit Kohlensäure produzieren, so liegt es nahe, anzunehmen, daß sie in ihrer Substanz selbst Reservedepots für Sauerstoff besitzen, die sie nur allmählich verbrauchen. Indessen ließe sich die Thatsache auch ohne die Annahme von eigentlichem Reservesauerstoff so deuten, daß die fertigen Biogenmoleküle in sehr großer Masse vorhanden sind und nur ganz allmählich nach und nach zerfallen, so daß es lange Zeit dauert, bis alles Biogen dissoziiert ist und das Leben aufhört. In der That zieht HERMANN ja aus seinen Versuchen am Muskel als wichtigstes Facit den Schluß, daß der ausgeschnittene Muskel in einem sauerstofffreien Medium nur auf Kosten von Spaltungsprozessen arbeitet. Es fragt sich also, giebt es einen Weg, auf dem mit Sicherheit zu entscheiden wäre, ob sich eigentliche Reservedepots von Sauerstoff in der Zelle finden, d. h. Depots, in denen der Sauerstoff nicht an den Stellen seines Verbrauchs aufgespeichert ist?

Die Entscheidung liefern wieder die Versuche an den Rückenmarkscentren des Frosches. Durchspült man einen strychninisierten Frosch mit einer sauerstofffreien Kochsalzlösung, so sieht man, daß die tetanischen Krämpfe nach einiger Zeit kürzer und unvollkommener werden. Bald sind durch Reize gar keine Tetani, sondern nur noch Einzelzuckungen zu erzielen. Dann treten nach jeder Reizung die schon mehrfach erwähnten Zustände totaler Unerregbarkeit auf, die immer nur allmählich wieder der maximalen Strychninerregbarkeit weichen. Die Unerregbarkeitspausen nach jeder Zuckung werden aber immer länger, und schließlich ist die Erregbarkeit andauernd erloschen. Da eine dauernde Herausspülung der Ermüdungsstoffe in diesem Versuche stattfindet und da ein Mangel an anderem Material in den Ganglienzellen sich in einer so frühen Zeit des Versuches noch nicht bemerkbar macht, so kann die Ursache der langen Unerregbarkeitspausen nur in der immer mehr und mehr vorschreitenden Abnahme des Sauerstoffvorrates gesucht werden. Nach jeder Entladung dauert es eben, je geringer der Sauerstoffvorrat wird, um so länger, bis sich wieder genügende Biogenmassen mit ihm restituiert haben. Wäre der Sauerstoff von Anfang an nur in den fertigen Biogenmolekülen vorhanden, so müßte bei der hohen Erregbarkeit, die das Strychnin erzeugt, jeder Reiz zu jeder Zeit eine Entladung herbeiführen, bis das letzte Biogenmolekül zerfallen wäre. Unerregbarkeitspausen dürften in diesem Falle nicht eintreten. Diese können nur dadurch zu stande kommen, daß die

Biogenmoleküle im Moment der Reizung nicht explosionsfähig sind und erst wieder explosionsfähig werden, wenn wieder genügend Sauerstoff von anderen Orten her an die Stellen des Verbrauchs abgegeben ist, was natürlich um so länger dauern muß, je weniger Sauerstoff zur Verfügung steht. Führt man daher, wenn die Pausen bereits sehr lang geworden sind oder wenn die Erregbarkeit überhaupt nicht wiederkehrt, mit der Durchspülungsflüssigkeit nur wenige Minuten lang wieder Sauerstoff zu, so stellt sich die Erregbarkeit sofort wieder her, die Pausen werden wieder kürzer, und man kann unter Umständen sogar wieder echte tetanische Anfälle erzielen. Unterbricht man die Sauerstoffzufuhr nach wenigen Minuten wieder, so werden sehr schnell auch die Pausen zwischen den Reizzuckungen wieder größer, und die Erregbarkeit ist sehr bald wieder erloschen. Bei ganz kurzer Zufuhr von Sauerstoff erhält man nur immer wenige schwache Zuckungen, und die Ganglienzelle lebt hinsichtlich ihres Sauerstoffs, ich möchte fast sagen, „von der Hand in den Mund"; sie hat nicht Zeit und Material genug, um wieder einen Vorrat anzulegen. Läßt man dagegen die Sauerstoffzufuhr längere Zeit bestehen, so dauert die Erregbarkeit auch nach Unterbrechung der Zufuhr wieder längere Zeit an; die Ganglienzellen haben wieder ihre Reservedepots aus dem ihnen zufließenden Reichtum mit Sauerstoff gefüllt. Diese Thatsachen lassen keinen Zweifel an der Existenz von besonderen Sauerstoffdepots in der Zelle. Die Bindung des Sauerstoffs in den Depots ist offenbar eine chemische, denn wie HERMANN für den Muskel gezeigt hat, läßt sich der Sauerstoffvorrat nicht auspumpen.

Sehr interessant und maßgebend für den ganzen Ablauf der Stoffwechselprozesse ist der Einfluß der Temperatur auf das Verhalten der Sauerstoffdepots, den vor kurzem WINTERSTEIN[1]) und H. VON BAEYER[2]) im Göttinger Laboratorium untersucht haben. Daß die Temperatur auf die Erschöpfung des Sauerstoffvorrats einen weitgehenden Einfluß hat, geht schon aus dem großen Unterschiede zwischen dem Verhalten des Warmblüters und des Kaltblüters bei der Erstickung hervor. Beim ersteren beginnen die dyspnoischen Erscheinungen sich fast unmittelbar nach

1) H. WINTERSTEIN, „Ueber die Wirkung der Wärme auf den Biotonus der Nervencentren". In Zeitschr. f. allgem. Physiol., Bd. 1, 1902, p. 129.

2) H. VON BAEYER, „Zur Kenntnis des Stoffwechsels in den nervösen Centren". Ebenda, p. 265.

der Sauerstoffentziehung zu entwickeln, beim letzteren lassen sie namentlich unter niedriger Temperatur viele Stunden auf sich warten. WINTERSTEIN fand nun, daß ein Kaltblüter, dessen Körpertemperatur im Wärmekasten oder im Wasserbade schnell auf 33—35° C gebracht wird, sehr bald durch totale Erschöpfung seines Wasserstoffvorrats gelähmt wird, ohne daß entsprechend lange Erregungserscheinungen vorhergegangen wären. Nach Verdrängung des Blutes in der Wärme durch sauerstofffreie Kochsalzlösung ist der auf diese Weise erschöpfte Frosch durch Abkühlung oder Durchströmung mit sauerstofffreier Kochsalzlösung nicht wieder zur Erholung zu bringen. Dagegen erholt er sich sehr bald, wenn man ihn nach der Abkühlung mit sauerstoffhaltigem Blut durchströmt. Auf der anderen Seite stellte H. VON BAEYER fest, daß die Rückenmarkscentren des Frosches, nachdem ihr Sauerstoffvorrat unter Durchspülung mit sauerstofffreier Kochsalzlösung total erschöpft ist, in der Kälte bei einer Körpertemperatur von + 1—2° C den Sauerstoff aus einer sauerstoff*haltigen* Kochsalzlösung in großen Mengen aufspeichern und in ihren Reservedepots festhalten, derart, daß die Abgabe des Sauerstoffs von den Depots an die Stellen des Verbrauchs ungeheuer erschwert ist. *Die Bindung des Sauerstoffs in den Depots ist um so fester, je niedriger, um so lockerer, je höher die Temperatur ist, so daß die Depots sich bei 0° gierig mit Sauerstoff beladen, bei 35° sich fast momentan alles Sauerstoffs entledigen.* Es ist klar, wie sehr dadurch die Intensität der Oxydationsprozesse in der Zelle und damit der Ablauf der ganzen Lebenserscheinungen beeinflußt werden muß. Um nur ein Beispiel anzuführen, so fand H. VON BAEYER, durch kapillarelektrometrische Untersuchung der Aktionsströme des Nerven, daß ein Strychninfrosch im Tetanus bei + 1° C nur 2—3, bei + 18° C dagegen 12 Impulse in der Sekunde produziert, und WINTERSTEIN stellte fest, daß ein normaler Frosch bei einer Körpertemperatur von 32° in eine so ungeheure Erregung verfällt, daß er genau den Eindruck eines Strychninfrosches macht.

Es ist anzunehmen, daß analoge Verhältnisse wie in der Ganglienzelle in allen Zellen bestehen werden, *daß jede Zelle ihre Reservedepots an Sauerstoff besitzt, die sie in gewissen Grenzen von den Schwankungen der äußeren Sauerstoffzufuhr unabhängig machen, und daß die Aufspeicherung des Sauerstoffs in den Depots und Abgabe von den Depots an die Biogenmoleküle in hohem Grade von der Temperatur abhängig ist.*

Wo die Reservedepots von Sauerstoff in der Zelle liegen, hat sich bisher noch nicht ermitteln lassen. Vielleicht werden histologische Untersuchungen an Ganglienzellen, deren Sauerstoffvorrat künstlich erschöpft ist, Aufschluß darüber geben. Solche Untersuchungen sind an dem im Göttinger physiologischen Institut gewonnenen Material bereits im Gange. Im Hinblick auf die von SPITZER [1]) gefundene Thatsache, daß gewisse eisenhaltige Nukleoproteïde auch nach dem Tode der Zelle noch in hervorragendem Grade als Sauerstoffträger fungieren können, wäre an die Möglichkeit zu denken, daß in diesen Bestandteilen die Sauerstoffdepots der Zelle zu suchen sind. Solche eisenhaltigen Nukleoproteïde scheinen nicht bloß im Zellkern lokalisiert zu sein, sondern, wie schon MACALLUM [2]) fand, verbreiten sie sich vom Kern aus auch im Protoplasma der Zelle, und die Annahme einer mehr diffusen Verteilung der Sauerstoffdepots im Protoplasma verdient wohl aus mancherlei Gründen vor der einer speciellen Lokalisation an einer bestimmten Stelle des Zellkörpers den Vorzug. Indessen hat die hier berührte Möglichkeit vorläufig noch keine weiteren Stützen.

Was sodann den Reservevorrat der Zelle an organischem Material betrifft, so ist derselbe seit langer Zeit in den verschiedensten Gestalten und von den verschiedensten Zellformen her bekannt. Wir finden ihn in Form von morphologischen Einlagerungen, wie Eiweißgranulis, Fett- und Oeltröpfchen, Glykogen- und Stärkekörnchen im Protoplasma und müssen jedenfalls wohl auch mindestens einen Teil der Kernsubstanz als Reservematerial ansprechen. Einen weiteren Einblick in die Verhältnisse geben uns die Inanitionsveränderungen der Zelle, die zum ersten Male methodisch studiert wurden von WALLENGREN [3]) im Göttinger physiologischen Laboratorium an Paramaecium und gleichzeitig am selben Material im Münchener zoologischen Institut von KASANZEFF [4]). Dabei zeigte sich, daß im Hunger zunächst alle sogenannten „Granula“ des Protoplasmas verbraucht werden, so daß das Entoplasma ein helles und homogenes Aussehen annimmt. Dann beginnt das Ento-

---

1) W. SPITZER, „Die Bedeutung gewisser Nukleoproteïde für die oxydative Leistung der Zelle“. In PFLÜGER's Arch., Bd. 67, 1897, p. 615.

2) MACALLUM, „On the distribution of assimilated iron compounds in animal and vegetable cells“. In Quart. Journ. of the Microsc. Soc., 1895.

3) WALLENGREN, „Inanitionserscheinungen der Zelle“ 7. Okt. 1901. In Zeitschr. f. allgem. Physiologie, Bd. 1, 1902, p. 67.

4) KASANZEFF, „Experimentelle Untersuchungen über Paramaecium caudatum“, Inaug.-Diss. Zürich 1901.

plasma selbst einzuschmelzen. Später erst wird das Ektoplasma mit seinen Differenzierungen, wie Wimpern etc., in Angriff genommen und endlich, wenn die Masse des Protoplasmas bereits stark reduziert und durch Vakuolen zerklüftet ist, zerfällt auch der nukleïnreiche Macronucleus bis auf sein Kernkörperchen. Bis zuletzt dagegen bleibt nahezu unverändert der Mikronucleus. Zum Schluß fällt der Rest der Zelle dem körnigen Zerfall anheim. Die Reihenfolge, in der die einzelnen Teile der Zelle in Angriff genommen werden, ist interessant. Sie richtet sich ganz nach der Bedeutung, welche dieselben zur Erhaltung des Lebens haben. Zuerst wird das Reservematerial verbraucht, dann die eigene Zellsubstanz, und zwar erst die entbehrlichen, später die lebenswichtigeren Teile. Zum Schluß bleibt nur noch ein wenig Protoplasma und ein Rest Kernsubstanz übrig. Solange dieser Rest der Zelle noch nicht dem Zerfall unterliegt, ist er auch noch fähig, bei Nahrungszufuhr die ganze Zelle wieder zu regenerieren. Man sieht also auch in der einzelnen Zelle beim Hunger einen Kampf ums Dasein unter den einzelnen Teilen sich entspinnen, genau wie wir ihn nach den Anschauungen, die LUCIANI [1]) entwickelt hat, im großen Zellenstaat des Tierkörpers annehmen, in der Art, daß mit fortschreitender Inanitionszeit die lebenswichtigeren Teile sich das Material der entbehrlicheren als Nahrungsmaterial aneignen. Das zeigt, daß im Inanitionszustande auch lebendige Substanz selbst die Rolle des Ersatzmaterials für die wichtigsten Bestandteile der Zelle übernehmen kann. Es zerfallen nach der Erschöpfung der Reservedepots offenbar die Biogenmoleküle, die sich nicht mehr restituieren können, weiter und liefern so für die noch vorhandenen Biogenmoleküle weiteres Ersatzmaterial, bis die letzte Grenze erreicht ist. Durch diesen Prozeß schützt sich die Zelle noch einige Zeit vor dem Untergang. Man sieht, wie sie sich gewaltsam gegen den Hungertod wehrt und sich bis zum letzten Augenblick noch die Möglichkeit einer Rettung sichert, gewiß eine ganz außerordentlich nützliche Anpassungserscheinung der lebendigen Substanz.

Daß die geformten Einlagerungen des Protoplasmas Reservedepots von organischem Ersatzmaterial sind, darüber läßt also die chemische Natur dieser Stoffe und ihre unmittelbare Inangriffnahme beim Hunger keinen Zweifel.

---

1) LUCIANI, „Das Hungern. Studien und Experimente am Menschen“. Deutsche Ausgabe, Hamburg u. Leipzig 1890.

Die Menge des vorhandenen Reservematerials ist in den verschiedenen Zellformen ungemein verschieden, wie der Augenschein und das Verhalten der verschiedenen Zellen beim Hunger ohne weiteres lehrt. Interessant ist aber noch ein Hinweis auf die relativen Mengenwerte des Reservematerials an Sauerstoff und an organischen Stoffen in der Zelle. Entzieht man einer Zelle gleichzeitig den Sauerstoff und die Nahrung im engeren Sinne, so ist es der Reservevorrat an Sauerstoff, der bei weitem zuerst verbraucht ist. Sehr viel länger dagegen hält der Vorrat an organischem Reservematerial vor. Dieses Verhältnis scheint ganz allgemein in der Organismenwelt zu bestehen. Um für die Nervencentra des Kaltblüters dieses Verhältnis zu ermitteln, wurden von uns[1]) die bereits oben erwähnten Versuche angestellt, in denen zunächst der Sauerstoffvorrat des Strychninfrosches unter Durchströmung mit sauerstofffreier Spülflüssigkeit erschöpft und sodann der Vorrat an organischem Ersatzmaterial unter Durchspülung mit sauerstoffreicher RINGER'scher Lösung vollständig herausoxydiert wurde. Da die Rückenmarkscentra durch die Strychninvergiftung zu einer ganz ungeheuren Thätigkeit gezwungen werden, so trat im ersteren Falle akute Erstickung, im letzteren akutes Verhungern der Ganglienzellen ein. Bei Zimmertemperatur ist die Lähmung durch Erstickung durchschnittlich unter diesen Umständen in $^1/_2$—1 Stunde erreicht, der akute Hungertod der Ganglienzellen dagegen erfolgt erst nach 9—10-stündiger forcierter Thätigkeit. Uebrigens möchte ich bei dieser Gelegenheit erwähnen, daß Herr Dr. GORDON HOLMES in den an akutem Hunger gestorbenen Ganglienzellen unserer Präparate die NISSL'schen Schollen des Protoplasmas vollständig aufgelöst fand, worüber er noch selbst demnächst berichten wird, so daß man die NISSL'schen Tigroïdkörper zweifellos als die Vorratsdepots der Ganglienzelle an organischem Reservematerial ansprechen muß. Diese, wie es scheint, allgemein giltige Thatsache des mehr oder weniger starken Ueberwiegens der organischen Reservevorräte über den Sauerstoffvorrat der Zelle ist wiederum ein Beispiel für die weitgehende Anpassung der Einrichtungen der Zelle an ihre Lebensbedingungen. Temporärer Nahrungsmangel ist ein ungemein häufig vorkommender Zustand bei den verschiedensten Organismen; dagegen dürfte Mangel an dem

1) H. v. BAEYER, „Zur Kenntnis des Stoffwechsels in den nervösen Centren". In Zeitschr. f. allgem. Physiologie, Bd. 1, 1902, p. 265.

überall vorhandenen Sauerstoff nur höchst selten einmal in der Natur einem Organismus zustoßen. Wo der letztere aber, wie z. B. bei Stillstand der Cirkulation, im Körper der Tiere einmal der Zelle begegnet, da sind seine Ursachen wohl meistens derart, daß auch ein größerer Vorrat der Zellen an Sauerstoff das Leben des Ganzen nur kurze Zeit noch zu fristen vermöchte. Die dauernde Gefahr liegt jedenfalls vielmehr im Mangel an Nahrungszufuhr als im Mangel an Sauerstoff, und so ist auch die Anpassung in erster Linie auf die Beseitigung dieser größeren Gefahr gerichtet gewesen.

Noch ein Punkt ist schließlich im Biogenstoffwechsel der Zelle von Wichtigkeit. Für die Restitution der Biogenreste im Stoffwechsel der Zelle genügt nicht die Anwesenheit von geformtem Reservematerial, denn dieses hat nicht die chemische Form, in der es unmittelbare Verwendung finden kann. Glykogen und Stärke werden für den Verbrauch erst in einfachere Kohlehydrate und vielleicht noch weiter gespalten. Vom Eiweiß und Fett werden wir eine entsprechende Aufspaltung annehmen dürfen. Die Biogenreste brauchen, wie oben bereits erörtert, zu ihrer Restitution möglichst einfache Bausteine, und diese müssen erst aus dem komplexen Material der geformten Reservestoffe präpariert werden. Die Präparation des Ersatzmaterials ist offenbar zum größten Teil die Aufgabe der intracellularen Enzyme. Dabei ist es indessen nötig, daß die Enzyme nur je nach Bedarf die organischen Reservedepots der Zelle abbauen, die Enzymwirkung darf nicht andauernd auf den Abbau der organischen Reservedepots gerichtet sein, denn solange das nötige Ersatzmaterial für die restitutiven Prozesse des Biogenstoffwechsels in genügender Menge aus der aufgenommenen Nahrung zufließt, wäre jede Inangriffnahme der Reservedepôts ein der Oekonomie des Organismus widersprechender schädlicher Luxus. Solange der Zelle Nahrungsmaterial von außen her zur Verfügung steht, wird die Enzymwirkung sich allein auf die Verarbeitung dieses letzteren erstrecken. Es muß also hinsichtlich der Benutzung der einen oder der anderen Quelle des Ersatzmaterials eine Selbstregulation in der Zelle bestehen, die jedenfalls nur dadurch zu erreichen ist, daß verschiedene Enzyme vorhanden sind für den Abbau der Reservedepots und für die Präparation der direkt zufließenden Nahrung, und damit die ersteren nicht andauernd die Reservedepots verbrauchen, muß ihre Wirkung entweder irgendwie verhindert sein oder sie müssen zeitweilig überhaupt fehlen. Solche komplizierten Mechanismen der Selbstregulierung für die Enzymwirkung bestehen nun in der That. Es sei hier

nur an die folgenden Beispiele erinnert. DE BARY [1]) fand, daß Bacillus amylobacter kein celluloseverdauendes Enzym bildet, solange er genügend Traubenzucker in der Nahrung erhält. Entzieht man ihm diesen, so bildet er ein derartiges Enzym und verzuckert Cellulose. Ferner beobachteten BROWN und MORRIS [2]), daß die Schildchenzellen des Gerstenembryos keine Diastase produzieren, solange sie Zucker zur Verfügung haben, daß sie aber Diastase bilden und die Stärke des Endosperms verzuckern, sobald das nicht der Fall ist. Ebenso zeigte PFEFFER [3]), daß bei verschiedenen Pilzen (Penicillium glaucum, Aspergillus niger, Bacterium megatherium) die Bildung von Diastase in entgegengesetztem Sinne wie der Zuckergehalt der Kulturflüssigkeit steigt und sinkt. Diese regulatorischen Vorgänge beruhen jedenfalls darauf, daß die beim Hunger eintretenden Veränderungen die Bildung des betreffenden Enzyms oder seine Vervollständigung aus dem Zymogen (Proferment) erst auslösen, indem erst beim Hunger die Bedingungen für die Enzymbildung entstehen. Wir haben hier offenbar dasselbe Prinzip, wie es bei der Entwickelung der Eizelle im allerumfassendsten Maße realisiert ist, daß ein bestimmter Zustand der Zelle die Ursache für die Entwickelung eines anderen wird, nur wird bei der fertigen Zelle (s. v. v.) sofort wieder ein stationärer Zustand erreicht, während bei der sich entwickelnden Eizelle jeder neue Zustand wieder die Ursache für einen anderen folgenden wird u. s. f. bis zum Ende der Entwickelung des Organismus [4]).

Alle diese Erörterungen führen also etwa zu folgendem Bilde von der Komplikation, die der Stoffwechsel des Biogens in der Zelle durch die Differenzierung der einzelnen Inhaltsbestandteile des Zellkörpers erfährt:

1) Das Biogen ist in der Grundsubstanz des Protoplasmas zu suchen. Es liegt kein Grund vor, auch im Zellkern Biogensubstanz anzunehmen. Dagegen liefert der Zellkern Stoffe, die zur Erhaltung des

1) DE BARY, „Sur la fermentation de la cellulose". In Bull. de la Soc. Bot. de France, 1879. — Derselbe, „Vorlesungen über Bakterien", 1. Aufl., Leipzig 1887.

2) BROWN and MORRIS, „On the germination of some of the Gramineae". In Journ. of the Chem. Soc. Trans., 1890.

3) PFEFFER, „Ueber die regulatorische Bildung von Diastase". In Ber. d. math.-phys. Klasse d. Königl. Sächs. Ges. d. Wiss. zu Leipzig, 1896.

4) MAX VERWORN, „Allgemeine Physiologie", 3. Aufl., 1901, p. 566 ff.

Stoffwechsels der Biogenmoleküle, sei es direkt oder indirekt, unbedingt notwendig sind.

2) Die Zelle enthält Reservedepots von Sauerstoff wie von Nahrungsstoffen.

3) Der Sauerstoff ist in seinen Reservedepots chemisch gebunden und zwar um so fester, je niedriger, um so lockerer, je höher die Temperatur ist. Bei einer bestimmten Temperaturhöhe entladen die Reservedepots ihren Sauerstoff und die Zelle wird durch Erstickung gelähmt.

4) Depots an Reservenahrung sind die geformten Einlagerungen des Protoplasmas. Sie wurden beim Hunger zuerst verbraucht. In späteren Hungerstadien der Zelle werden auch zerfallende Biogenmassen selbst als Ersatzmaterial vom übrigen Biogen verwertet.

5) Die Menge der Reservenahrung der Zelle ist bedeutend größer als ihr Reservevorrat an Sauerstoff.

6) Außer den geformten Massen von Reservenahrung müssen zur Unterhaltung des Biogenstoffwechsels stets genügende Mengen von fertig präpariertem Ersatzmaterial im Protoplasma vorhanden sein, in einer Form, wie sie zur Restitution der Biogenreste erforderlich ist.

7) Die Präparation dieses Ersatzmaterials besorgen größtenteils die Enzyme. Als Bezugsquellen dienen dabei unter gewöhnlichen Verhältnissen die von außen zutretenden Nahrungsstoffe, im Hunger die geformten Massen der Reservenahrung.

8) Es bestehen regulatorische Mechanismen in der Zelle, die je nach Bedarf die Bildung der notwendigen Enzyme veranlassen oder sistieren.

7. Rückblick.

Ueberblicken wir schließlich noch einmal alle diejenigen Momente, die wir auf Grund der vorstehenden Erwägungen und Experimente der Biogenhypothese als brauchbare Bestandteile einfügen können, so laßt sich ungefähr folgende Skizze der Hypothese entwerfen.

Den Kernpunkt der Biogenhypothese bildet die Annahme, daß in der lebendigen Substanz eine komplizierte Verbindung existiert, das Biogen, die selbst schon einem fortwährenden Stoffwechsel unterliegt, indem sie durch Umlagerung der Atome an bestimmten

Punkten ihrer großen Moleküle fortwährend sich dissociiert und darauf wieder restituiert. Diese Dissociation und Restitution der Biogenmoleküle wird ermöglicht durch komplizierte Hilfseinrichtungen, wie sie anscheinend nur in der Formation der lebendigen Substanz zu Zellen realisiert sind.

Hinsichtlich der chemischen Konstitution des Biogens kann man sich etwa folgende allgemeine Vorstellungen machen. Das Biogenmolekül ist eine sehr komplexe stickstoffhaltige Kohlenstoffverbindung und besitzt um den Benzolring als Kern verschiedenartige Seitenketten, von denen die einen stickstoff- oder vielleicht eisenhaltig sind und als Receptoren für den Sauerstoff dienen, während andere Kohlenstoffketten von Aldehydnatur repräsentieren und das Brennmaterial für die oxydative Dissociation des Biogenmoleküls liefern.

Die funktionellen Oxydationsprozesse finden im Biogenmolekül selbst, nicht erst an seinen Zerfallsprodukten statt. Durch die intramolekulare Einfügung des Sauerstoffs an der Receptorengruppe erhält das an sich schon sehr labile Molekül den Höhepunkt seiner Zersetzlichkeit. Bei der funktionellen Dissociation geht Sauerstoff von der Receptorengruppe an die Aldehydgruppe der Kohlenstoffkette über und tritt mit dem Kohlenstoffatom derselben als Kohlensäure aus. Mit dieser funktionellen Dissociation des Biogenmoleküls sind die wesentlichen energetischen Leistungen der lebendigen Substanz verknüpft.

Bei der Restitution findet einerseits eine neue Aufnahme und Bindung von Sauerstoff an der wie eine Oxydase als Sauerstoffüberträger wirkenden Seitenkette statt und andererseits werden die an der Kohlenstoffkette frei gewordenen Affinitäten sofort wieder durch passende kohlenstoffhaltige Gruppen gebunden. Diese Restitution des Biogenrestes verläuft unter gewöhnlichen Verhältnissen ungefähr ebenso schnell wie der funktionelle Zerfall.

Neben der funktionellen Dissociation, bei welcher der ganze stickstoffhaltige Teil des Biogenmoleküls erhalten bleibt, geht andauernd in geringerem Umfange und unabhängig von der funktionellen Beanspruchung der lebendigen Substanz noch ein destructiver Zerfall einher, bei dem das Biogenmolekül infolge seiner großen Labilität eine tiefer gehende Zersetzung erfährt, die mit Stickstoffausscheidung verbunden ist.

Die Neubildung von Biogenmolekülen und damit das Wachstum der lebendigen Substanz erfolgt nur unter Mithilfe schon vorhandener Biogenmoleküle durch Polymerisation der einzelnen Atomgruppen. Die auf diese Weise entstandenen polymeren Biogenmoleküle brechen

bei Gelegenheit in die einfachen Grundmoleküle auseinander. Ein dauerndes Zusammenhalten der polymeren Biogenmoleküle und Auswachsen zu Riesenmolekülen ist nicht anzunehmen.

Für die Prozesse der Restitution nach dem funktionellen Zerfall und der Neubildung von Biogen durch Polymerisation schafft die nötigen Bedingungen die Einrichtung der Zelle und ihrer Differenzierungen. Durch diese wird dafür gesorgt, daß die nötigen Bausteine stets in geeigneter Form und genügender Menge am passenden Orte sind. Das Rohmaterial für die Herstellung der passenden Bausteine liefern in erster Linie die von außen aufgenommenen Stoffe (Sauerstoff und Nahrung). Für Zeiten des Mangels aber sind daneben noch Reservedepots von Sauerstoff und Nahrung in der Zelle vorhanden, und zwar überwiegt stets der Reservevorrat an Nahrung ganz bedeutend den Vorrat an Sauerstoff.

Die Zubereitung und Verarbeitung der Nahrung zu geeigneten Bausteinen für die restitutiven Prozesse besorgen im wesentlichen die Enzyme, deren Wirkung durch die jeweiligen Zustände und Bedingungen der Zelle sich selbstthätig reguliert. Als integrierendes Glied ist in die Kette der präparatorischen Prozesse in jeder Zelle der Zellkern eingeschaltet. In den verschiedenen speciellen Zellformen spielen außerdem auch die besonderen Differenzierungen (z. B. die Chlorophyllkörper in den Pflanzenzellen) in dieser Hinsicht eine unentbehrliche Rolle.

So bildet den Mittelpunkt alles Geschehens in der lebendigen Substanz der fortwährende Aufbau und Zerfall des Biogens, und alle anderen Vorgänge sind unterstützende Hilfseinrichtungen im Dienste des Biogens.

Die Wirkungen der Reize im Lichte der Biogenhypothese.

Im folgenden möchte ich zeigen, wie eins der wichtigsten Grundprobleme der Physiologie, das große Problem der Reizerscheinungen, im Lichte der Biogenhypothese eine sehr klare und greifbare Gestalt gewinnt. Meine Absicht dabei ist, an den fundamentalen Erscheinungen aus dem Gebiete der Reizwirkungen die Fruchtbarkeit der Biogenhypothese für die weitere Entwickelung unserer allgemeinen und speciellen physiologischen Anschauungen zu erweisen.

Eine tief einschneidende Rolle im Leben der Zelle spielt das relative Größenverhältnis der dissociativen Prozesse zu den restitutiven.

Wenn wir mit HERING[1]) die Gesamtheit der dissociativen Prozesse kurz als „Dissimilation“ und die Gesamtheit der restitutiven Prozesse als „Assimilation“ bezeichnen, so ist es der Bruch D : A, dessen verschiedene Werte die sämtlichen Lebenserscheinungen beherrschen. Um einen kurzen Ausdruck zu gebrauchen, habe ich diesen Stoffwechselquotienten „Biotonus“ genannt[2]). Gehen wir aus von dem Zustande, in dem die lebendige Substanz bei andauernd gleichmäßiger Erfüllung aller Lebensbedingungen sich im Stoffwechselgleichgewicht befindet, so repräsentiert unter diesen Verhältnissen der Wert des Biotonus den Zustand, an den die einzig brauchbare Definition des Reizbegriffes anzuknüpfen hat. Ein Reiz ist dann jede Veränderung in den Lebensbedingungen, welche eine Veränderung dieses Gleichgewichtszustandes zur Folge hat. Es braucht nicht besonders hervorgehoben zu werden, daß mit jeder Aenderung der stofflichen auch eine entsprechende Aenderung des energischen Gleichgewichts zusammenfällt. Keine andere Definition des Reizbegriffes läßt sich konsequent durchführen, wenn sie allen Erscheinungen aus dem Gebiete der Reizwirkungen gerecht werden soll. Ich möchte daher diese Definition, die ich zuerst in meiner allgemeinen Physiologie gegeben habe, ganz besonders betonen.

Die gewöhnliche Wirkung der Reize besteht in einer quantitativen Veränderung der Werte von D und A. Die qualitativen Veränderungen der normalen Lebenserscheinungen, die wir z. B. in den metamorphotischen Prozessen der Degeneration als Wirkungen von Reizen beobachten, und die bisher noch wenig auf die ihnen zu Grunde liegenden Stoffwechselvorgänge hin untersucht worden sind, dürften sich, wie ich bereits an anderen Stellen vermutungsweise ausgesprochen habe[3]), ebenfalls auf die erstere Gruppe zurückführen lassen, wenn es sich bestätigt, daß auch bei ihnen der Reiz primär eine quantitative Veränderung gewisser Glieder des Stoffwechsels erzeugt, die erst sekundär bei chronischem Bestehen den Stoffwechsel in perverse Bahnen führt. Wenn diese Vermutung zutrifft, dann wirken die sämtlichen Reize primär stets nur in der einen Weise, daß sie einzelne oder alle

1) EWALD HERING, „Zur Theorie der Vorgänge in der lebendigen Substanz“. In „Lotos“, Bd. 9, Prag 1888.

2) MAX VERWORN, „Allgemeine Physiologie“, 1. Aufl., Jena 1895, p. 472.

3) MAX VERWORN, „Allgemeine Physiologie“, 3. Aufl., Jena 1901, p. 372. — Derselbe, „Ermüdung und Erholung“. In Berliner klin. Wochenschr., 1901.

Glieder des Stoffwechsels beschleunigen oder verzögern. Je nachdem das eine oder das andere der Fall ist, kann von Erregung oder Lähmung gesprochen werden.

Im folgenden sollen die allgemeinen unter dem Einfluß von Reizen sich entwickelnden Verhältnisse vom Standpunkte der Biogenhypothese aus einer Analyse unterzogen werden.

1. Analyse der Erregbarkeit.

Der Begriff der Erregbarkeit spielt bekanntlich in der Physiologie eine äußerst wichtige Rolle. Eine strenge Definition des Erregbarkeitsbegriffs muß unter Erregbarkeit die Fähigkeit der lebendigen Substanz verstehen, durch Reize eine Erregung, d. h. eine Beschleunigung des Stoffwechsels oder einzelner Glieder desselben zu erfahren. Vom Standpunkte der Biogenhypothese wäre demnach Erregbarkeit die Fähigkeit der lebendigen Substanz, auf Reize mit einer Beschleunigung des Stoffwechsels der Biogenmoleküle zu reagieren. Das Maß für die Erregbarkeit ist die Größe des Reizerfolges in ihrem Verhältnis zur Reizintensität bei einer gegebenen Menge lebendiger Substanz.

Alle Erfahrungen der Physiologie zeigen, daß die Erregbarkeit in einem bestimmten Abhängigkeitsverhältnis von der absoluten Größe des Stoffwechsels steht, indem sie mit dieser steigt und sinkt. Wir werden daher in der Prüfung der Erregbarkeit ein wichtiges Kriterium für den jeweiligen Zustand der lebendigen Substanz haben. Ist die Erregbarkeit erloschen, so wird auch der Stoffwechsel einen Wert in der Nähe von 0 haben, es besteht Lähmung; ist die Erregbarkeit sehr groß, so wird auch die Intensität des Stoffwechsels sehr hoch sein, es besteht Erregung.

Die Prüfung der Erregbarkeit ist demnach eins der wichtigsten Forschungsmittel der Physiologie. Benutzen wir den Erregbarkeitsgrad einer Zelle unter ihren gewöhnlichen Lebensbedingungen als Ausgangspunkt, so kann die Erregbarkeit auf mannigfache Weise erhöht oder herabgesetzt werden, und es handelt sich darum, zu analysieren, welche Veränderungen die einzelnen Glieder des Biogenstoffwechsels in der Zelle dabei erfahren.

Die bei weitem überwiegende Mehrzahl aller Reize wirkt auf die Dissimilationsphase des Stoffwechsels. Es sollen daher hier zunächst die dissimilatorischen Reizwirkungen ins Auge gefaßt werden.

Die Wirkung eines dissimilatorisch erregenden Reizes besteht vom Standpunkt der Biogenhypothese darin, daß er den funktionellen Zerfall der Biogenmoleküle beschleunigt. In der Zeiteinheit werden unter dem Einfluß des Reizes mehr Biogenmoleküle zerfallen als beim Ruhestoffwechsel, und die Größe des Reizerfolges wird abhängig sein von der Zahl der zerfallenden Biogenmoleküle. Der Reizerfolg wird aber nur dann äußerlich merkbar werden, wenn eine bestimmte Menge von Biogenmolekülen in der Zeiteinheit zerfällt. Der Reiz hat dann den „Schwellenwert“ erreicht. Wächst die Reizintensität, so wächst damit auch die Grösse des Reizerfolges in bestimmten Grenzen. Es wird also unter gewöhnlichen Verhältnissen durch einen Reiz durchaus nicht immer das ganze gerade augenblicklich disponible, d. h. zerfallsfähige Biogenmaterial der Zelle zum Zerfall gebracht, sondern bei schwachen Reizen nur ein Teil, bei stärkeren mehr und erst bei maximalen Reizen die gesamte Masse. Die Größe des Reizerfolges ist demnach abhängig in hohem Grade von der Intensität des Reizes.

Viel komplizierter sind die inneren Bedingungen, welche die Größe des Reizerfolges beeinflussen. Die Anzahl der in der Zeiteinheit zerfallenden Biogenmoleküle hängt ab von einer Reihe von Faktoren, von denen jeder einzelne für sich allein eine Aenderung erfahren kann. Damit ist eine ungemeine Mannigfaltigkeit in der Art der Erregbarkeitsveränderungen gegeben, und wir können danach eine Reihe von Typen unterscheiden, die zwar hinsichtlich des äußeren Reizerfolges sämtlich in einer Steigerung oder Herabsetzung der Erregbarkeit zum Ausdruck kommen, die aber hinsichtlich ihres Zustandekommens durchaus voneinander verschieden sind. Die Faktoren, von denen bei gleichbleibender Reizintensität die Anzahl der in der Zeiteinheit zerfallenden Biogenmoleküle bestimmt werden, sind folgende:

1) der Labilitätsgrad der Biogenmoleküle;
2) die Anzahl der im Momente des Reizes zerfallsfähigen Biogenmoleküle, die ihrerseits wieder abhängig ist:
   a) von der Geschwindigkeit der Restitutionsprozesse;
   b) von der absoluten Zahl der restitutionsfähigen Biogenreste;
3) die Bedingungen für die Ausbreitung des Reizerfolges.

Vielleicht werden sich bei einer weiteren Vertiefung unserer Kenntnisse von den einzelnen Vorgängen in der lebendigen Substanz

noch andere Faktoren differenzieren lassen. Vorläufig ergeben sich daraus vier verschiedene Typen des Zustandekommens von Erregbarkeitsveränderungen, nämlich Erregbarkeitsänderungen durch:

I. die Veränderung des Labilitätsgrades der Biogenmoleküle;

II. die Veränderung der Geschwindigkeit der restitutiven Prozesse;

III. die Veränderung der absoluten Zahl der restitutionsfähigen Biogenreste;

IV. die Veränderung der Bedingungen für die Ausbreitung des Reizerfolges.

Diese vier Typen von Erregbarkeitsveränderungen sollen im folgenden einzeln etwas genauer analysiert werden.

I. Es entsteht zunächst die Frage, wie man sich die Mechanik der Labilitätsveränderungen des Biogenmoleküls etwa zu denken hat.

Da nach den oben entwickelten Anschauungen die Labilität des Biogenmoleküls auf dem Lageverhältnis des Sauerstoffatoms der Receptorengruppe zu der Aldehydgruppe der Kohlenstoffseitenkette beruht und dadurch bedingt ist, daß die Atome dieser Gruppen bei ihren intramolekularen Bewegungen gelegentlich in ihre gegenseitige Anziehungssphäre gelangen, so werden alle Einflüsse, welche die Pendelexkursionen dieser Atome oder Gruppen beherrschen, auch den Labilitätsgrad des Biogenmoleküls bestimmen. Auf diese Weise werden die erregbarkeitssteigernden Wirkungen chemischer Stoffe verständlich, für welche die Wirkung des Strychnins auf das Rückenmark das klassische Paradigma ist. Ich stelle mir vor, daß diese Stoffe durch chemische Anlagerung an einer bestimmten Stelle des Biogenmoleküls eine Lockerung der Affinitäten des Sauerstoffs oder der Aldehydgruppe herbeiführen, so daß die Pendelexkursionen der betreffenden Atome größer werden. Daher kann das Strychnin z. B. auch seine enorme erregbarkeitssteigernde Wirkung nicht mehr entfalten, sobald der Sauerstoff fehlt, obwohl es auch von der an Sauerstoff erschöpften Ganglienzelle noch gierig aufgenommen wird und äußerst fest am Biogenmolekül haftet. Erst nach erneuter Sauerstoffzufuhr tritt sofort wieder die ungeheure Erregbarkeitssteigerung ein. Wie fest das Strychnin vom Biogenmolekül gebunden wird, geht aus der Thatsache hervor, daß vom Frosch selbst kleine Strychninmengen nur äußerst langsam, innerhalb einiger Wochen, wieder ausgeschieden werden. Ein künstliches Heraus-

spülen durch Auswaschung aber habe ich selbst bei 11—12-stündiger Durchspülung mit Kochsalzlösung nicht bemerkt. Neuere Versuche haben mir ferner gezeigt, daß das Strychnin auch von der in vollkommener Narkose befindlichen und fortwährend von dem narkotikumführenden Waschwasser umspülten Ganglienzelle noch fest gebunden wird. Die Krämpfe treten dann erst auf, wenn die Narkose unterbrochen ist. Das alles spricht für eine ungemein feste chemische Verbindung.

In analoger Weise kann man zu einem einfachen Verständnis der lähmenden Wirkungen gelangen, welche die sogenannten Narkotika auf die lebendige Substanz ausüben. Unter ihrem Einfluß sinkt die Erregbarkeit gegebenen Falls bis 0. Diese Herabsetzung der Erregbarkeit wird leicht verständlich, wenn man eine Verringerung des Labilitätsgrades der Biogenmoleküle durch Anlagerung der Moleküle des Narkotikums annimmt in der Weise, daß diese die Sauerstoff- und Aldehydgruppen verhindern, in ihre gegenseitige Anziehungssphäre zu treten. Alle Mittel, die in dieser Weise die aktiven Gruppen des Biogenmoleküls blockieren, müssen narkotisierend wirken. Die Anlagerung des narkotisierenden Moleküls kann dabei nur durch chemische Bindung geschehen. An eine bloß physikalische Blockade ist in diesen Fällen nicht zu denken, weil von den meisten Narkoticis viel zu geringe Mengen bereits totale Narkose erzeugen. Werden aber durch chemische Bindung die aktiven Gruppen des Biogenmoleküls derart in Anspruch genommen, daß ihre Pendelexkursionen eingeschränkt werden, so wird ein Reiz keine funktionelle Dissociation des Biogenmoleküls mehr herbeiführen können und es wird vollkommene Unerregbarkeit bestehen, so lange die Narkose dauert. Offenbar ist aber die chemische Bindung des Narkotikums an das Biogenmolekül nur eine sehr lockere, denn sie ist abhängig vom Partiardruck des Narkotikums. Nur bei einem bestimmten Partiardruck desselben, der für jedes Narkotikum bekanntlich ebenso wie für verschiedene lebendige Objekte verschiedene Werte hat, besteht vollkommene Narkose. Wird der Partiardruck des Narkotikums erniedrigt oder ganz aufgehoben, so schwindet auch die Narkose teilweise oder vollkommen und der status quo ante ist vollständig wiederhergestellt, ein Zeichen dafür, daß es sich bei der Bindung des Narkotikums an das Biogenmolekül nicht um tiefergehende oder wenn überhaupt, so doch nur um reversible Umlagerungen handeln kann. Zur Veranschaulichung dieses Verhältnisses möchte ich eine Gruppe von analogen Erscheinungen aus der leblosen Natur heranziehen, deren Kenntnis die Chemie namentlich den neueren Unter-

suchungen A. von Baeyer's[1]) und seiner Schule verdankt. Es sind das die chemisch so ungemein interessanten Erscheinungen der salzartigen Vereinigung organischer Sauerstoffverbindungen mit komplexen Säuren, die nach der von Collie und Tickle gemachten Annahme dadurch zu stande kommen, daß der Sauerstoff ebenso zwei- wie vierwertig auftreten kann. Ich führe nur ein Beispiel aus der großen Fülle dieser Verbindungen an. Macht man aus Ferrocyankalium durch Salzsäure Ferrocyanwasserstoffsäure frei, so fällt bei Zusatz von Aether eine salzartige Verbindung von Ferrocyanwasserstoffsäure und Aether aus. Dieses Salz hält sich als solches nur, wenn genügend Aether vorhanden ist. Filtriert man es ab und läßt man es stehen, so fällt es wieder auseinander in Ferrocyanwasserstoffsäure und Aether, indem der Aether verdampft. Durch neuen Zusatz von Aether kann man das Salz sofort wieder erzeugen. Es handelt sich also hier um eine Verbindung der Ferrocyanwasserstoffsäure, die entsteht und zerfällt je nach dem Partiardruck des Aethers, ein Vorgang, den man sich nach der Oxoniumtheorie A. von Baeyer's wohl folgendermaßen vorstellen kann:

$$\begin{matrix} C_2H_5 \\ C_2H_5 \end{matrix}\!\!>O + H_4Fe(CN)_6 = \begin{matrix} C_2H_5 \\ C_2H_5 \end{matrix}\!\!>O<\!\!\begin{matrix} H \\ H_3Fe(CN)_6 \end{matrix}$$

Aehnlich wie diese salzartigen Verbindungen des Sauerstoffs würde man sich auch die Verbindungen des Biogenmoleküls mit dem Narkotikum zu denken haben, durch welche die Labilität des Biogenmoleküls aufgehoben wird. Vielleicht spielt hierbei ebenfalls der Sauerstoff die Rolle des Kupplers wie in den Oxoniumsalzen, indem er eine dritte und vierte Valenz dem Narkotikum zur Verfügung stellt. Aber wie dem auch sei, jedenfalls wäre auf Grund der Biogenhypothese zum ersten Male eine wirkliche Theorie der Narkoseerscheinungen möglich, während die interessante, gleichzeitig von H. Meyer[2]) und Overton[3]) gefundene Thatsache, daß die narkotisierende Kraft eines Narkotikums im wesentlichen abhängt von der Größe seines Teilungskoefficienten zwischen den sogenannten

---

1) A. von Baeyer und Victor Villiger, „Ueber die basischen Eigenschaften des Sauerstoffs". In Ber. d. Deutsch. Chem. Ges., Bd. 34, 1901, p. 2679.

2) Hans Meyer, „Welche Eigenschaft der Anaesthetica bedingt ihre narkotische Wirkung?" In Sitzber. d. Ges. z. Bef. d. ges. Naturw. in Marburg 1899 und ferner im Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol., Bd. 42, 1899.

3) Overton, „Studien über die Narkose, zugleich ein Beitrag zur allgemeinen Pharmakologie", Jena 1901.

Plasmalipoïden (Fett, Oel, Lecithin, Cholestearin etc.) und Wasser, nur eine Vorbedingung der Narkosewirkung zum Ausdruck bringt. Damit ein chemischer Stoff eine narkotisierende Wirkung entfalten kann, muß er in die lebendige Substanz eindringen können. Dazu ist Wasser- und Fettlöslichkeit erforderlich.

In derselben Weise, wie die Veränderungen der Reizschwelle durch chemische Mittel, kommen vielleicht auch die polaren Erregbarkeitsveränderungen der lebendigen Substanz bei Durchströmung mit dem konstanten galvanischen Strom zu stande. Es ist wohl kein Zweifel, daß auch diese Veränderungen des Schwellenwertes in chemischen Wirkungen des Stromes ihre Ursachen haben. Durch diese chemischen Prozesse kann sehr wohl, z. B. beim Nerven, an der Anodenseite eine Herabsetzung, an der Kathodenseite eine Erhöhung des Labilitätsgrades der Biogenmoleküle hervorgerufen werden.

Daß ferner die Temperatur einen sehr großen Einfluß auf den Labilitätsgrad der Biogenmoleküle hat, ist aus allgemein chemischen Gründen ohne weiteres verständlich, denn wir finden überall die Labilität einer Verbindung mit steigender Temperatur zu-, mit sinkender abnehmen. Wärmezufuhr von außen her erhöht eben auch die intramolekulare Wärme, d. h. die Intensität der Schwingungen der Atome im Molekül, Wärmeentziehung setzt sie herab.

Auch für die erregbarkeitsverändernden Wirkungen des Lichts ließe sich in der gleichen Weise ein Verständnis gewinnen. Die Photochemie giebt auch hier Beispiele genug, in denen Lichtstrahlen als Labilisatoren wirken.

II. Daß die Erregbarkeit abhängig ist von der Geschwindigkeit der restitutiven Prozesse, ist klar, wenn man sich daran erinnert, daß die Biogenreste an sich nicht erregbar sind, sondern erst wieder durch die restitutiven Prozesse erregbar gemacht werden. Nur das fertige Biogenmolekül auf der Höhe seiner komplizierten Konstitution ist so labil, daß es auf Reize anspricht. Es werden daher alle diejenigen Faktoren den Erregbarkeitsgrad mit bestimmen, welche den Ablauf der Restitution beeinflussen.

Hier ist in erster Linie an den Füllungszustand der Reservedepots zu denken. Als Paradigma kann wieder die Erschöpfung der Rückenmarkscentra des Strychninfrosches dienen. Bei Durchspülung des Frosches mit sauerstofffreier Kochsalzlösung wird der Sauerstoffvorrat der Rückenmarkszellen immer mehr erschöpft und es entwickeln sich die bekannten Pausen völliger Unerregbarkeit. Während im Beginn der Vergiftung jeder Reiz einen

langdauernden heftigen tetanischen Krampf mit äußerster Kontraktion aller Körpermuskeln hervorrief, dauert es jetzt nach jeder Reizung eine Weile, bis die Erregbarkeit wieder hergestellt ist. Prüft man daher die Erregbarkeit in verschieden langen Zeitabständen nach der letzten Reizzuckung, so findet man einige Sekunden nach derselben noch völlige Unerregbarkeit. Wartet man etwas länger, so bekommt man einen schwachen Reizerfolg. Läßt man den Frosch noch länger in Ruhe, so erhält man eine starke Zuckung. Führt man mit der Durchspülungsflüssigkeit kurze Zeit neuen Sauerstoff zu, so kann man bei derselben Reizstärke — man prüft am besten mit einzelnen Induktionsschlägen — sogar wieder eine Kontraktion von tetanischem Charakter erhalten. Man sieht also, wie die Größe des Reizerfolgs abhängt von der Geschwindigkeit, mit der das Ersatzmaterial für die Restitution der Biogenreste in der erforderlichen Menge zur Verfügung gestellt wird. Ist das Ersatzmaterial der Erschöpfung nahe, so dauert es lange, bis wieder soviel Biogenreste sich regeneriert haben, daß überhaupt ein merkbarer Reizerfolg zu sehen ist. Je länger man aber wartet, d. h. je mehr Biogenmoleküle sich wieder regeneriert haben, um so größer ist der Reizerfolg. Was hier vom Ersatz des Sauerstoffs gesagt ist, gilt aber, wie sich bei den Versuchen über die Erschöpfung des Nahrungsreservematerials durch andauernde Sauerstoffzufuhr gezeigt hat, auch von der Reservenahrung. Auch hier ist mit fortschreitender Erschöpfung als das charakteristische Moment das Auftreten von Unerregbarkeitspausen zu beobachten. Die Erscheinungen sind vollkommen analog.

Ein wichtiger Faktor, der die Größe des Reizerfolgs beeinflußt, liegt ferner in der Geschwindigkeit des Uebergangs der Ersatzstoffe von den Depots an die Biogenmoleküle. Selbst bei guter Füllung der Depots kann, wenn dieser Uebergang erschwert ist, der Reizerfolg sehr gering oder sogar = 0 werden, während er bei leichtem Uebergang sehr großen Umfang erreichen kann. Ein Beispiel dafür liefert das von H. von Baeyer[1]) untersuchte Verhalten der Strychninfrösche in der Kälte. Ein an Sauerstoff vollkommen erschöpfter Strychninfrosch speichert, wenn er auf 1° C abgekühlt wird, bei Sauerstoffzufuhr viel größere Mengen von Sauerstoff in seinen Depots auf, ehe er wieder auf Reize reagiert, als wenn er bei Zimmertemperatur gehalten wird. Die Kälte erschwert den Uebergang des Sauerstoffs von den Reservedepots an

1) H. von Baeyer, „Zur Kenntnis des Stoffwechsels in den nervösen Centren“. In Zeitschr. f. allgem. Physiol., Bd. 1, 1902.

die Biogenmoleküle. Erst wenn die Depots reichlich mit Sauerstoff gefüllt sind, gehen ganz allmählich geringe Mengen an die Biogenreste über, so daß man bei Reizung schwache, von langen Pausen unterbrochene Reizerfolge bekommt. Die Reizerfolge werden aber ohne weitere Sauerstoffzufuhr sofort stärker und die Unerregbarkeitspausen hören auf, sobald man den abgekühlten Frosch nach Füllung seiner Depots im Wasserbade wieder auf 18—20° C erwärmt. Umgekehrt geben die Depots bei höheren Temperaturen ihren Sauerstoff sehr schnell, bei 33—35° C sogar rapide und total ab und dementsprechend liefert selbst ein nicht strychninisierter Frosch, wie WINTERSTEIN[1]) gezeigt hat, bei diesen Temperaturen so enorme Reizerfolge, als ob er mit Strychnin vergiftet wäre.

Selbstverständlich werden auch alle übrigen Momente, welche bei der Versorgung der Biogenreste mit Ersatzmaterial eine Rolle spielen, wie die Zufuhr von außen her und die eventuelle Verarbeitung der Reservematerialien durch intermediäre Prozesse (Enzymwirkungen etc.), wenn sie Geschwindigkeitsänderungen erfahren, eine Veränderung der Größe des Reizerfolgs herbeiführen können.

Im Hinblick auf den großen Einfluß, den die Versorgung der Biogenmassen mit Ersatzmaterial auf die Größe des Reizerfolgs hat, könnte man auf den Gedanken kommen, daß möglicherweise auch die vorhin erörterten Erscheinungen der Narkose gar nicht, wie oben auseinandergesetzt wurde, in einer Herabsetzung des Labilitätsgrades ihre Ursache haben, sondern ebenfalls in einer Unterdrückung der Versorgung des Biogens mit Ersatzmaterial. Würde den Biogenmolekülen die Zufuhr von Ersatzmaterial auf irgend eine Weise abgeschnitten, so müßte ja ebenfalls eine vollständige Lähmung resultieren, denn Unerregbarkeit kann offenbar auf beiden Wegen entstehen, sowohl durch Aufhebung der Labilität der Biogenmoleküle, als durch Aufhebung der Zufuhr von Ersatzmaterial zu denselben.

Ich habe für die Narkose auch diese Möglichkeit experimentell geprüft. Man könnte zunächst auf die Vermutung kommen, daß das Narkotikum dadurch lähmend wirkt, daß es, ähnlich wie die Wärme, den Sauerstoff aus den Depots austreibt. Indessen, abgesehen davon, daß bei dieser Annahme im Beginn der Lähmung ein starkes Erregungsstadium zu erwarten wäre, haben mir die Versuche direkt die Unhaltbarkeit dieser Vorstellung erwiesen. Wenn

---

1) H. WINTERSTEIN, „Ueber die Wirkung der Wärme auf den Biotonus der Nervencentren“. In Zeitschr. f. allgem. Physiol., Bd. 1, 1902.

man einen normalen Frosch mit einer sauerstofffreien Kochsalzlösung, die 5 Proz. Alkohol enthält, durchspült, so tritt nach 5 bis 10 Minuten vollkommene Narkose ein. Würde das Narkotikum den Sauerstoff aus den Depots austreiben, so müßte nach einiger Zeit bei Aufhebung der Narkose, aber weiterer Durchspülung mit sauerstofffreier Lösung auf Strychnininjektion keine Reaktion mehr erfolgen. Es wurde also nach $^1/_2$—1-stündiger Dauer die Narkose unterbrochen und gleichzeitig Strychnin injiziert, während die Durchspülung mit sauerstofffreier Kochsalzlösung fortgesetzt wurde. Nach vollständiger Beendigung der Narkose begannen nunmehr die Strychninkrämpfe, ein Beweis, daß das Narkotikum den Sauerstoff aus den Depots nicht ausgetrieben haben konnte. Entsprechende Versuche am Nerven ergaben dasselbe Resultat. In einer soeben erst abgeschlossenen Untersuchung, die demnächst in der Zeitschr. f. allgem. Physiologie erscheinen wird, hat H. von Baeyer die Abhängigkeit der Erregbarkeit und Leitfähigkeit des Nerven vom Sauerstoff nachgewiesen. Damit war die Voraussetzung zur Prüfung der obigen Frage auch für den Nerven gegeben. Ein Nerv wurde in einer zur Prüfung der Erregbarkeit mit Elektroden versehenen Gaskammer durch ein Gemenge von Luft und Aetherdampf narkotisiert. Nachdem etwa $^1/_2$ Stunde lang totale Narkose bestanden hatte, wurde während der Narkose alle Luft durch reinen Stickstoff[1]) verdrängt und dann nach einiger Zeit die Narkose aufgehoben. Wenn das Narkotikum den Sauerstoffvorrat des Nerven ausgetrieben hätte, dann hätte jetzt in der reinen Stickstoffatmosphäre keine Erholung eintreten dürfen. Ich fand aber nach einiger Zeit auch in der vollkommen sauerstofffreien Stickstoffatmosphäre eine vollständige Erholung. Also eine Austreibung des Sauerstoffs aus den Depots durch das Narkotikum findet nicht statt.

Indessen, wenn das Narkotikum den Sauerstoff nicht aus den Depots austreibt, so wäre es doch möglich, daß es den Uebertritt von Sauerstoff oder anderem Ersatzmaterial zu den Biogenmolekülen etwa durch Blockade der Depots erschwert und schließlich ganz verhindert. Bei dieser Annahme müßten während der Entwickelung der Narkose die charakteristischen Symptome auftreten, die sich stets bei beginnendem Mangel an Wiederersatz bemerkbar machen, das sind die immer länger werdenden Unerregbarkeitspausen nach jeder Er-

1) Ueber die Darstellung von reinem Stickstoff für die Versuche am Nerven vergl. die demnächst erscheinende Arbeit von H. von Baeyer, „Das Sauerstoffbedürfnis des Nerven". In Zeitschr. f. allgem. Physiol., Bd. 2, 1902.

regung, wie sie schon mehrfach geschildert wurden. Wenn der Wiederersatz erschwert ist, vergeht immer eine Weile, bis die Erregbarkeit sich wieder hergestellt hat. Von diesen charakteristischen Symptomen, die ein ganz vorzügliches Kriterium für die durch erschwerte Restitution bedingte Form der Lähmung sind, ist aber schlechterdings keine Spur in der Narkose zu sehen. Wenn man einen Nerven oder Muskel in der Gaskammer ganz allmählich mit Aether narkotisiert, so daß die Entwickelung der Narkose sich sehr langsam vollzieht, und wenn man während dessen die Erregbarkeit in der Kammer fortdauernd durch Oeffnungsinduktionsschläge prüft, so sieht man, daß die Reizschwelle allmählich immer mehr und mehr erhöht wird, bis schließlich vollkommene Unerregbarkeit entstanden ist. Dabei ist trotz fortwährender Reizung nichts von einem Intermittieren der Erregbarkeit, nichts von Pausen nach einer Erregung zu sehen, selbst nicht, wenn man statt einzelner Induktionsschläge kurze tetanisierende Ströme zur Reizung verwendet. In entsprechender Weise findet die Erholung aus der Narkose statt. Die Reizschwelle wird immer niedriger und niedriger, bis die ursprüngliche Erregbarkeit wieder erreicht ist. Es fehlen also bei der Narkose die typischen Symptome verzögerter Restitution, während auf der anderen Seite die charakteristischen Zeichen verminderter Labilität der Biogene in deutlichster Weise ausgeprägt sind. Danach ist die Möglichkeit, daß das Narkotikum irgendwie die Versorgung der Biogenmoleküle mit Ersatzmaterial erschwert oder verhindert und dadurch die Unerregbarkeit erzeugt, vollkommen ausgeschlossen.

Ich möchte ganz besonderen Wert legen auf das hier gegebene Kriterium für die Differenzierung der beiden Lähmungsmodi. Wir haben hier zwei durchaus verschiedenartige Typen von Lähmung vor uns, die aus ganz verschiedenartigen Ursachen entspringen. Beide können durch die Symptome, welche bei der allmählichen Entwickelung der Unerregbarkeit auftreten, leicht differenziert werden. Die Lähmung des einen Typus beruht auf verminderter oder aufgehobener Labilität der Biogenmoleküle; ihr charakteristisches Symptom ist die allmähliche Erhöhung der Reizschwelle bei ihrer Entwickelung. Die Lähmung des anderen Typus beruht auf einer verminderten oder aufgehobenen Versorgung des Biogens mit Ersatzmaterial; ihr charakteristisches Symptom ist der Wechsel von Erregbarkeit und immer länger

werdenden Pausen der Unerregbarkeit bei ihrer Entwickelung.

Beide Typen der Lähmung können aber miteinander vermischt vorkommen. Das klassische Beispiel dafür liefern die Erscheinungen der Ermüdung und Erschöpfung. Hier entwickeln sich beide Typen nebeneinander, wenn sie auch gewöhnlich verschieden schnell zur Unerregbarkeit führen. Ich habe daher schon vor längerer Zeit[1]) und später auf Grund eingehender Studien am Centralnervensystem[2]) den üblichen Begriff der Ermüdung scharf differenziert in „Ermüdung“ im engeren Sinne und „Erschöpfung“. Ermüdung ist eine Lähmung durch Anhäufung von Stoffwechselprodukten (sog. Ermüdungsstoffen), also eine Lähmung, gewissermaßen durch Narkose, eine Lähmung vom ersten Typus. Erschöpfung dagegen ist eine Lähmung durch mangelnden Ersatz, also eine Lähmung vom zweiten Typus. Wie ich vom Centralnervensystem zeigen konnte, führt bei stagnierender Cirkulation gewöhnlich die Ermüdung früher zu völliger Unerregbarkeit als die Erschöpfung, die meist noch nicht vollkommen ist, wenn die Lähmung bereits besteht. Bei künstlicher Cirkulation von sauerstofffreier Kochsalzlösung ist die Erschöpfung leicht von der Ermüdung zu trennen.

Die hier für beide Arten der Lähmung gegebenen Differenzierungskriterien dürften sich in Zukunft auch für die Erforschung der feineren Wirkungen von Giften und Arzneimitteln als fruchtbar erweisen, denn sie gestatten, die Weisen der Wirkung vieler erregbarkeitsverändernder Stoffe experimentell feiner zu analysieren als bisher.

III. Wenn die Größe des Reizerfolgs bestimmt wird durch die Anzahl der auf Reiz in der Zeiteinheit zerfallenden Biogenmoleküle, so ist es selbstverständlich, daß jede Veränderung in der absoluten Zahl der restitutionsfähigen Biogenreste in der reagierenden Menge lebendiger Substanz die Größe des Reizerfolgs beeinflussen kann. Vermehrung der Biogenmenge durch Wachstum wird, wenn die Bedingungen für die Restitution und für die Ausbreitung der Erregung in genügendem Maße erfüllt sind, eine Steigerung des Reizerfolgs herbeiführen. Verminderung derselben durch irreparablen Zerfall der Biogenmoleküle wird eine Verminderung des Reizerfolgs und schließlich Unerregbarkeit zur Folge haben.

1) Max Verworn, „Allgemeine Physiologie“, 1. Aufl., Jena 1894.

2) Derselbe, „Ermüdung, Erschöpfung und Erholung der nervösen Centra des Rückenmarks“. In Arch. f. Anat. u. Physiol. (Physiol. Abt.), 1900, Suppl.

Diese Konsequenz ist so selbstverständlich, daß hier keine weitere Analyse des Mechanismus erforderlich ist. Die Vergrößerung des Reizerfolgs durch Vermehrung der Biogenmenge hat aber hier wenig Interesse. Als charakteristisch anderen Steigerungen des Reizerfolgs gegenüber kann für diesen Typus nur die sehr lange Zeit betrachtet werden, die zu einer solchen Erhöhung des Reizerfolgs durch Vermehrung der absoluten Menge des Biogens erforderlich ist. Umgekehrt kann die Entwickelung der Unerregbarkeit durch Verminderung der absoluten Biogenmenge ziemlich schnell verlaufen. Jeder chemische, mechanische, thermische, photische, elektrische Reiz kann, wenn seine Intensität übermaximal ist, Biogenmoleküle sehr schnell zerstören, so daß sie restitutionsunfähig werden. Die Größe des Reizerfolgs muß unter solchen Verhältnissen immer geringer werden, je weniger Biogenmoleküle noch vorhanden sind. Sind schließlich alle zerstört, so ist völlige Unerregbarkeit da, aber zugleich auch der Tod, denn das Charakteristische bei dieser Unerregbarkeit ist die Unmöglichkeit einer Reparation. Das Absterben ist das Paradigma dieser Art von Unerregbarkeitsentwickelung. Eine Reparation kann nur stattfinden, solange noch eine gewisse Menge unzerstörter Biogenmoleküle vorhanden ist, denn eine Reparation erfordert die vollständige Neubildung von Biogenmolekülen, die nur unter Mithilfe schon vorhandener sehr allmählich erfolgen kann. Daher ist in den Fällen, wo nicht völlige Unerregbarkeit eine Reparation ganz unmöglich erscheinen läßt, wiederum das charakteristische Moment bei der Wiederkehr des normalen Erregbarkeitsgrades anderen Typen von Erregbarkeitssteigerungen gegenüber die sehr große Zeitdauer, die sie in Anspruch nimmt.

IV. Die Menge der auf Reiz zerfallenden Biogenmoleküle und damit die Größe des Reizerfolgs muß schließlich auch abhängig sein von den **Bedingungen für die Ausbreitung der Erregung** in der lebendigen Substanz. Aendern sich diese Bedingungen, so muß sich auch die Größe des Reizerfolgs entsprechend ändern, sind sie ganz aufhoben, so muß wieder Unerregbarkeit vorhanden sein.

Leider sind die Bedingungen für die Erregungsleitung in der lebendigen Substanz noch nahezu unbekannt, so daß sich hier noch keine specielleren Vorstellungen entwickeln lassen. Indessen ist doch vom Standpunkt der Biogenhypothese als materielle Grundlage des Leitungsvorgangs eine von Molekül zu Molekül fortschreitende Dissociation des Biogens vorauszusetzen. Ob dieser vom direkt durch den Reiz getroffenen Molekül aus fortschreitende Zerfall unmittelbar durch die Erschütterung bei der Explosion eines Biogen-

moleküls im benachbarten ausgelöst wird u. s. f., oder ob hier durch Konzentrationsänderungen beim Zerfall eines Moleküls im wasserreichen Protoplasma elektrische Stöme auftreten, die ihrerseits die Ursache für den Zerfall des benachbarten Moleküls abgeben u. s. f., oder ob schließlich noch ein ganz anderer Modus der Erregungsübertragung realisiert ist, das muß die Zukunft entscheiden. Auf jeden Fall aber wird der Wassergehalt der lebendigen Substanz eine wichtige Bedingung für die Erregungsleitung bilden. Die Größe der Wasserhüllen, welche die Biogenmoleküle umgeben, und der dadurch bedingte Abstand der Biogenmoleküle voneinander muß, welche Leitungstheorie man auch entwickeln mag, ein maßgebender Faktor für die Erregungsübertragung sein.

In der That ist ja auch wenigstens vom Muskel bekannt, in wie hohem Grade die Erregbarkeit vom Wassergehalt oder, wenn man will, vom Quellungszustande der lebendigen Substanz abhängig ist. Eine größere Steigerung des Wassergehalts, wie man sie auf osmotischem Wege leicht durch Ausspülen des Muskels mit destilliertem Wasser erzielen kann, bringt den Zustand der „Wasserstarre“ hervor, in dem der Muskel vollkommen unerregbar wird. Man kann hier das Wasser gewissermaßen als „physikalisches Narkotikum“ betrachten. So ist es möglich, jede lebendige Substanz durch Wasser zu „narkotisieren“, indem man den Wassergehalt, an den das Protoplasma eines jeden lebendigen Objekts angepaßt ist, erhöht. Umgekehrt bringt bekanntlich eine stärkere Wasserentziehung bei Muskel und Nerv eine beträchtliche Steigerung der Erregbarkeit hervor. Für das Rückenmark des Frosches hat Dr. Morawitz, wie ich hier kurz erwähnen möchte, in Versuchen, die noch nicht anderweitig publiziert wurden, die Abhängigkeit der Erregbarkeit vom Wassergehalt mittels der Durchspülungsmethode konstatiert. Durchspülung eines Strychninfrosches von der Aorta her mit destilliertem Wasser hebt die Erregbarkeit in kurzer Zeit vollständig auf, wobei übrigens die Lähmung des Rückenmarks früher eintritt als die der Muskeln. Entziehung des auf osmotischem Wege in die Zellen gelangten Wassers durch künstliche Cirkulation von physiologischer Kochsalzlösung macht die Rückenmarkscentra in kurzer Zeit wieder erregbar. Stärkere Wasserentziehung der Rückenmarkszellen mittels Durchspülung von 2- bis 5-proz. Kochsalzlösung steigert bei einem normalen Frosch die Erregbarkeit so enorm, daß er den Eindruck eines Strychninfrosches macht. Neue Steigerung des Wassergehalts setzt die Erregbarkeit wieder herab. So hängt der Erregbarkeitsgrad der Zelle in hohem Grade ab von ihrem Wassergehalt.

Wie durch Wasser die Ausbreitung des Reizerfolgs gehemmt und die Erzielung eines äußerlich sichtbaren Reizerfolgs vollkommen unterdrückt werden kann, dafür liefert ein Analogon aus der unbelebten Natur das Verhalten der Explosivstoffe. Trockener Jodstickstoff explodiert bei leichtem Stoß auf ein einzelnes Teilchen durch die ganze Masse hin. Ist der Jodstickstoff nur ein wenig feucht, hat man ihn mit Wasser oder Aether oder Alkohohl oder Chloroform oder Oel oder irgend einer anderen Flüssigkeit benetzt, so bleibt die Explosion aus. Dennoch zersetzen sich auch unter diesen Bedingungen die Jodstickstoffmoleküle, wie man findet, wenn man Jodstickstoff in einer Flüssigkeit stehen läßt, ja, sie zersetzen sich bei andauerndem Schütteln, also auf Reiz schneller, als wenn sie ungestört bleiben, aber der Zerfall schreitet nicht von Molekül zu Molekül durch die ganze Masse hin fort, es kommt infolge der Wasserhüllen nicht zur Entwickelung eines größeren Reizerfolgs, einer Explosion. Freilich beruht in der lebendigen Substanz die Ausbreitung der Erregung jedenfalls auf einem anderen Uebertragungsmodus als bei den explosiblen Stoffen, denn bei den letzteren ist es im wesentlichen die durch den Zerfall eines Moleküls entstehende Wärme, welche die benachbarten Moleküle zum Zerfall bringt, bei der lebendigen Substanz werden wir mit Rücksicht auf den großen Wassergehalt kaum an dieses Prinzip denken können. In diesem Punkte hinkt der Vergleich.

Eine andere Bedingung für die Ausbreitung der Erregung wird der Labilitätsgrad der Biogenmoleküle bilden, denn die Ausbreitung der Erregung wird sich um so weiter erstrecken müssen, je leichter die Biogenmoleküle auf innere Anstöße hin zerfallen. Die Ausbreitung der Erregung im ganzen Rückenmark des Strychninfrosches bei Reizung einer einzigen sensiblen Bahn giebt ein Beispiel für diesen Fall. Im übrigen ist das Moment der Labilitätsveränderung bereits oben genauer analysiert worden, so daß hier nicht noch einmal darauf eingegangen zu werden braucht.

Es wurde bis hierher der Begriff der Erregbarkeit nur mit Rücksicht auf die dissimilatorischen Vorgänge erörtert. Es entsteht aber die Frage, wieweit unter dem Einfluß von Reizen auch die assimilatorischen Prozesse eine Erregung oder Lähmung erfahren können, kurz, wieweit von einer assimilatorischen Erregbarkeit gesprochen werden kann.

Daß die assimilatorischen Vorgänge durch Reize beeinflußt

werden können, unterliegt gar keinem Zweifel. Hat z. B. ein Reiz einen starken funktionellen Zerfall der Biogenmassen hervorgerufen, so steigt dementsprechend auch die Intensität der restitutiven Prozesse, und hat ein Reiz die funktionelle Dissociation gelähmt, so sinkt dementsprechend auch der Umfang der assimilatorischen Prozesse. Auf die Frage nach diesem Abhängigkeitsverhältnis der Assimilation von der Dissociation soll im nächsten Abschnitte näher eingegangen werden. Hier ist es nur wichtig, festzustellen, daß es sich in diesen Fällen um eine sekundäre Beeinflussung der assimilatorischen Prozesse seitens des Reizes handelt.

Es fragt sich aber, ob Reize primär die Assimilation beschleunigen oder verzögern können. Auch diese Frage muß entschieden bejaht werden.

Es ist hier zunächst zu unterscheiden zwischen zwei verschiedenen assimilatorischen Prozessen, zwischen der Regeneration des funktionell dissociierten Biogenmoleküls und der Bildung ganz neuer Biogenmoleküle durch Polymerisation.

Für den ersteren Fall haben wir bereits eine Beeinflußbarkeit durch Temperatur kennen gelernt. Die oben mitgeteilten Experimente von WINTERSTEIN und H. VON BAEYER haben gezeigt, daß die Geschwindigkeit des Uebergangs von Sauerstoff aus den Reservedepots an die Biogenmoleküle von der Temperatur abhängig ist, daß sie verzögert ist in der Kälte, beschleunigt in der Wärme. Da haben wir also die Beeinflussung eines assimilatorischen Vorgangs durch Temperaturreize. Eine Verzögerung resp. Lähmung der restitutiven Prozesse ist ferner von WINTERSTEIN [1]) nachgewiesen worden als Wirkung der Narkotika. Wie WINTERSTEIN gezeigt hat, sind die Zellen des Rückenmarks, wenn ihre Sauerstoffdepots total erschöpft sind, während der Narkose nicht im stande, dieselben wieder mit Sauerstoff zu füllen, wenn man ihnen auch reichlich Sauerstoff zur Verfügung stellt. Es ist schwer, sich diese Thatsache aus einer chemischen Inanspruchnahme der Depots durch das Narkotikum zu erklären, da man dann eine stärkere Affinität der Depots zum Narkotikum als zum Sauerstoff annehmen müßte, die offenbar nicht da ist, da ja die oben (p. 80) erwähnten Versuche zeigen, daß das Narkotikum den Sauerstoff nicht aus den Depots austreibt. Wie diese Blockade der erschöpften Sauerstoffdepots durch das Narkotikum zu denken ist, bleibt daher vorläufig unentschieden. Dagegen ist die

1) H. WINTERSTEIN, „Zur Kenntnis der Narkose". In Zeitschr. f. allgem. Physiol., Bd. 1, 1902, p. 19.

Beeinflussung der Sauerstoffabgabe aus den Depots durch die Temperatur ohne weiteres aus bekannten chemischen Thatsachen verständlich, denn es ist eine allgemeine Erscheinung, daß die Dissociation lockerer Verbindungen durch Wärme beschleunigt, durch Kälte verzögert wird.

Der zweite Fall, die Beeinflussung der Bildung neuer Biogenmoleküle durch Reize, ist mit Sicherheit nur für eine Reizgruppe, d. i. die Veränderung der Ernährungsbedingungen bisher bekannt geworden. Durch Steigerung der Nahrungszufuhr gelingt es, bei manchen Organismen schneller, bei anderen langsamer, die Menge der lebendigen Substanz zu vermehren. Einzellige Organismen wachsen und teilen sich lebhaft in nahrungsreichen Kulturen, höhere Tiere erfahren eine Mästung bei Ueberernährung. Soweit es sich bei diesen Vorgängen um eine Vermehrung der lebendigen Substanz handelt, können dieselben nur durch ein Ueberwiegen der assimilatorischen Prozesse über die dissimilatorischen erklärt werden. Es müssen also die assimilatorischen Prozesse durch Reize steigerungsfähig sein. Ein Ueberwiegen der assimilatorischen über die dissimilatorischen Prozesse besteht ferner während des normalen Wachstums und der Entwickelung der Organismen. Indessen sind die Ursachen dieses Ueberwiegens doch bisher noch so wenig erforscht, daß sie vorläufig für die Frage nach den assimilatorischen Reizen nicht verwertet werden können. Dasselbe gilt für die pathologischen Vorgänge bei der Entwickelung der Tumoren. Bei der Entstehung dieser Neubildungen findet ebenfalls ein gesteigertes Wachstum und eine gesteigerte Vermehrung der Zellen statt, deren Ursachen noch völlig unbekannt sind.

Sieht man sich weiter um nach assimilatorisch erregenden Reizen, so findet man kaum noch einwandsfreie Beispiele weiter. Hering nimmt bekanntlich für die farbenrecipierenden Elemente an, daß sie ebensowohl primär assimilatorisch wie dissimilatorisch erregt werden können. Auch die physiologische Wirkung der Anode des konstanten Stromes auf Muskel und Nerv erklärt Hering durch assimilatorische Erregung, und schließlich haben Hering, Verworn, Meltzer und andere die Vermutung ausgesprochen, daß auch die eigentümlichen Hemmungserscheinungen, die vom Nervensystem vermittelt werden und als deren Paradigma die Vaguswirkung auf das Herz betrachtet werden kann, auf assimilatorischen Erregungen beruhen. Indessen bleiben alle diese Beispiele vorläufig Vermutungen. Sichere Beispiele assimilatorisch erregender Reize dürften sich bis jetzt außer den genannten nicht weiter beibringen lassen.

Die Bedingungen, von denen die assimilatorische Erregbarkeit abhängig ist, sind bei unserer geringen Kenntnis der einzelnen Glieder der Assimilationsphase nur ganz allgemein zu fixieren. Die wichtigsten Faktoren werden die folgenden sein:

1) die Menge des als Nahrung zugeführten Rohmaterials;
2) das Vorhandensein der nötigen Mittel für die Verarbeitung;
3) die Menge des in geeigneter Form vorhandenen Ersatzmaterials;
4) die Geschwindigkeit des Uebergangs von Ersatzmaterial aus den Reservedepots an die Biogenmoleküle.

Alle Momente, welche diese Faktoren beherrschen, werden auch auf den Ablauf der Assimilation beschleunigend oder verzögernd einwirken können und damit den Grad der assimilatorischen Erregbarkeit bestimmen. Die allgemeine Bedeutung dieser Faktoren für den Mechanismus der Assimilation ist klar, für die Erörterung der specielleren Momente, die dabei in Betracht kommen, muß erst das nötige Erfahrungsmaterial beschafft werden, das bisher gerade für diese Verhältnisse noch völlig unzureichend ist.

Ich habe im Vorstehenden versucht, durch eine Analyse der in der lebendigen Substanz gelegenen Bedingungen der Erregbarkeit einen Einblick in die Mechanik der allgemeinen Reizwirkungen zu gewinnen. Ich brauche wohl nicht den Mechanismus der einzelnen Fälle, d. h. der dissimilatorischen und assimilatorischen Erregung und Lähmung noch einmal gesondert in systematischer Weise für sich zu behandeln. Mit dem in den obigen Thatsachen und Erörterungen gegebenen Material ist eine Analyse dieser Vorgänge, soweit sie heute möglich ist, an sich schon gegeben. Die obigen Thatsachen und Erwägungen zeigen, wie viele verschiedenartige Komponenten in dem, was wir mit dem einheitlichen Begriff der Erregbarkeit bezeichnen, enthalten sind und wie viele Faktoren daher das Zustandekommen des Reizerfolgs bestimmen. Es erwächst daraus die Forderung, bei jeder tiefergehenden Untersuchung über die theoretisch wie praktisch so ungemein wichtigen Erscheinungen der Reizwirkungen im konkreten Falle genau zu analysieren und zu differenzieren. Es ist, wenn man weiter in die Vorgänge des Lebens eindringen will, nicht angängig, die Begriffe Erregung und Lähmung etc. als einheitliche Größen zu behandeln. Der hier auf Grund neuen Er-

fahrungsmaterials weiter ausgebaute Vorstellungskreis der Biogenhypothese hat schon jetzt eine feinere Differenzierung dieser Begriffe ermöglicht. Freilich möchte ich das Vorstehende nur als den ersten Versuch eines tieferen Eindringens in dieser Beziehung betrachtet wissen. Aber ich glaube, es ist ein Versuch, der einen weiteren Vorstoß gestattet. In Wirklichkeit liegen ja zweifellos die Verhältnisse noch komplizierter, als sie sich schon hier dargestellt haben. Fortgesetzte Untersuchungen in dieser Richtung werden daher manches zu erweitern und zu verbessern finden. Die obige Erörterung zeigt aber, wie fruchtbar die Biogenhypothese sich erweist für ein weiteres Vordringen in der Analyse der so sehr komplizierten Lebensprozesse, indem sie zu neuen Fragestellungen führt, die, was mir das Wichtigste zu sein scheint, auch der experimentellen Entscheidung zugänglich sind.

Fasse ich schließlich das Facit dieses Abschnittes zusammen, so ist es folgendes:

1) Erregbarkeit ist die Fähigkeit der lebendigen Substanz, auf Reize mit einer Beschleunigung des Biogenstoffwechsels zu reagieren. Durch ihre Abhängigkeit von der absoluten Größe des Stoffwechsels liefert ihre Prüfung eins der wichtigsten Kriterien für die Beurteilung des jeweiligen Zustandes der lebendigen Substanz.

2) Maß der Erregbarkeit ist das Verhältnis der Größe des Reizerfolgs zur Intensität des Reizes bei einer gegebenen Menge lebendiger Substanz.

3) Erregbar ist sowohl die dissimilatorische wie die assimilatorische Phase des Stoffwechsels.

4) Der Grad der dissimilatorischen Erregbarkeit ist bei gleicher Reizintensität abhängig von folgenden Faktoren:

a) vom Labilitätsgrade der Biogenmoleküle;
b) von der Geschwindigkeit der restitutiven Prozesse nach dem funktionellen Zerfall des Biogens;
c) von der absoluten Zahl der vorhandenen Biogenmoleküle;
d) von den Bedingungen für die Ausbreitung des Reizerfolgs.

5) Eine dissimilatorische Erregung oder Lähmung kann daher durch Beeinflussung eines jeden einzelnen dieser Faktoren zu stande kommen.

6) Der Grad der assimilatorischen Erregbarkeit ist abhängig:

a) von der Menge des als Nahrung zugeführten Rohmaterials;
b) von den Mitteln für die Verarbeitung des Rohmaterials zur geeigneten Form der Ersatzstoffe;
c) von der Menge der geeigneten Ersatzstoffe;
d) von der Geschwindigkeit des Uebergangs der Ersatzstoffe aus den Reservedepots an die Biogenmoleküle.

7) Eine assimilatorische Erregung oder Lähmung kann daher durch Beeinflussung jedes einzelnen dieser Faktoren entstehen.

8) Bei der erregenden oder lähmenden Wirkung der dissimilatorischen oder assimilatorischen Reize sind meist mehrere dieser Faktoren gleichzeitig wirksam.

9) Jede tiefergehende Analyse einer Reizwirkung im konkreten Fall hat diese und eventuell weitere sich noch ergebende Momente zu differenzieren.

2. Die Selbststeuerung des Stoffwechsels.

Die grundlegenden Untersuchungen von VOIT und seinen Mitarbeitern haben bekanntlich den außerordentlich wichtigen Begriff des „Stoffwechselgleichgewichts“ geschaffen. Ein Organismus befindet sich im Stoffwechselgleichgewicht“, wenn seine stofflichen Einnahmen und Ausgaben gleich groß sind. Vom Standpunkte der Biogenhypothese besteht Stoffwechselgleichgewicht, wenn Zerfall und Aufbau der Biogenmoleküle gleiche Werte haben, wenn der Biotonus $D : A = 1$ ist. Im erwachsenen Organismus bei Erfüllung aller Lebensbedingungen besteht dieser Zustand, solange keine Reize einwirken. Jeder Reiz aber stört das Stoffwechselgleichgewicht und verändert die Größe des Biotonus. Es ist nun eine Fundamentalthatsache des Stoffwechsels von allergrößter physiologischer wie pathologischer Bedeutung, daß jede Störung des Stoffwechselgleichgewichts, solange sie die physiologischen Breiten nicht überschreitet, nach Aufhören des Reizes wieder vollständig ausgeglichen wird. HERING[1]) hat diese Thatsache als „innere Selbststeuerung des Stoffwechsels“ bezeichnet.

Der Ablauf der Biotonusveränderungen bei Einwirkung eines dissimilatorisch erregenden Reizes liefert das einfachste und bekannteste Paradigma für die Selbststeuerung des Stoffwechsels. Wenn z. B. das Stoffwechselgleichgewicht eines ruhenden Muskels

1) EWALD HERING, „Zur Theorie der Vorgänge in der lebendigen Substanz“. In „Lotos“, Bd. 9, Prag 1888.

durch einen solchen Reiz gestört wird, so steigt im Moment der Einwirkung des Reizes die Dissimilation. Der Biotonus $D : A$ wird > 1. Allein sofort macht sich auch die kompensatorische Wirkung der Selbststeuerung geltend, indem sekundär auch die Assimilation steigt. Ist der Reiz schwach, so kann sich bei längerer Dauer ein neuer Gleichgewichtszustand herstellen, indem $A = D$ wird, aber auf einem höheren absoluten Niveau. Ist der Reiz stark, so tritt der Zustand der Erschöpfung ein, bei dem ebenfalls während der Fortdauer des Reizes $A = D$ bleibt, aber auf einem Niveau in der Nähe von 0. Erst nach dem Aufhören des Reizes erhöht sich in diesem Falle das Niveau allmählich wieder, indem A solange überwiegt, bis die ursprüngliche Größe des Biotonus wieder erreicht ist. Der Muskel erholt sich. Das sind alles bekannte Thatsachen und die physiologische Tragweite dieser Einrichtung liegt auf der Hand. Die Selbststeuerung des Stoffwechsels ist die wichtigste Schutzmaßregel der lebendigen Substanz gegen ihren Untergang. Jeder Reiz kann als eine Schädigung angesehen werden, gegen die sich die lebendige Substanz wehrt. Daher ist das Beispiel der Reizwirkung zugleich das einfachste Paradigma eines pathologischen Prozesses. Krankheit ist ja nichts anderes als Leben unter veränderten Lebensbedingungen. Veränderte Lebensbedingungen aber sind Reize. Jede Krankheit repräsentiert also eine Störung des Stoffwechselgleichgewichts der betreffenden Zellen und ihre sekundären Folgen. Hört die Krankheitsursache, d. h. die Reizung auf, so erfolgt die Heilung, soweit eine solche überhaupt möglich ist, lediglich durch Selbststeuerung des Stoffwechsels. Die Selbststeuerung des Stoffwechsels ist der einzige Heilfaktor. Der Arzt kann keine Krankheiten heilen. Seine Aufgabe bei der Heilung besteht im günstigsten Falle in der Diagnose und Beseitigung des ursächlichen Reizes. Hat er diese erreicht, dann heilt die Krankheit durch Selbststeuerung des Stoffwechsels der betreffenden Zellen selbst, soweit nicht bereits ein dauernder Ausfall entstanden ist. „Medicus curat, natura sanat." Es liegt daher die ganz fundamentale Notwendigkeit allgemein-physiologischer Vorstellungen und Kenntnisse für den praktischen Arzt auf der Hand. Ohne allgemein-physiologisch geschulte Denkweise wird der Arzt am Krankenbett stets ein schematisch arbeitender Handwerker sein.

Bei der großen biologischen Rolle der Selbststeuerung des Stoffwechsels entsteht die Frage nach dem Mechanismus dieser merk-

würdigen Erscheinung. Ich glaube, daß der Ideenkreis der Biogenhypothese in dem Ausbau, den er eben erfahren hat, wieder eine befriedigende Vorstellung vom Mechanismus der Selbststeuerung des Stoffwechsels zu liefern vermag.

Zunächst scheint es mir wichtig, zwei Seiten des Gesamtstoffwechsels voneinander zu trennen. Die Thatsache, daß einerseits bei der funktionellen Beanspruchung der lebendigen Substanz, wie der Muskel zeigt, keine Vermehrung des Stickstoffwechsels besteht, daß aber andererseits ein andauernder Verlust und Wiederersatz von stickstoffhaltigen Produkten der lebendigen Substanz unabhängig vom Thätigkeitsgrade stattfindet, hatte oben (p. 47) bereits zu der Annahme von zwei verschiedenen Arten des Zerfalls der Biogenmoleküle Veranlassung gegeben, die ich als funktionellen und destruktiven Zerfall unterschieden habe. Während bei der funktionellen Dissociation das Biogenmolekül immer nur im Bereiche stickstofffreier Gruppen einen Stoffwechsel erfährt, erleidet es bei dem destruktiven Zerfall eine tiefergehende Zerstörung, die es für die weitere Funktion unbrauchbar macht. In beiden Fällen findet aber durch den Stoffwechsel ein Wiederersatz der verlorenen Substanz statt, wie die Erhaltung des Lebens in seinem bis auf die allmählichen Entwickelungsveränderungen andauernd intakten Zustande zeigt. Es scheint mir daher nötig, entsprechend den beiden Arten des Zerfalls der Biogene überhaupt zwei verschieden tiefgehende Formen des gesamten Stoffwechsels zu unterscheiden, einen oberflächlichen, der nur die stickstofffreien Gruppen betrifft und der den funktionellen Aufgaben der Zelle zu Grunde liegt, den ich daher als „funktionellen Stoffwechsel“, und einen tiefer eingreifenden, der sich auf die gänzliche Zerstörung und Neubildung der Biogenmoleküle erstreckt und der bis zu einem bestimmten Grade unabhängig ist von den specifischen Verrichtungen der Zelle, den ich kurz als „cytoplastischen Stoffwechsel“ bezeichnen möchte. Ich möchte aber bei dieser Unterscheidung mich ausdrücklich dagegen verwahren, daß ich damit zwei völlig unabhängig nebeneinander herlaufende Arten des Stoffwechsels in der lebendigen Substanz annehme, und vor allem, daß der cytoplastische Stoffwechsel überhaupt nicht an den Lebenserscheinungen beteiligt wäre. Der cytoplastische Stoffwechsel spielt im Gegenteil eine Hauptrolle bei den Erscheinungen der Erhaltung, des Wachstums, der Fortpflanzung, der Entwickelung, der Metamorphose, der Rückbildung, des Todes der lebendigen Substanz kurz bei der ganzen Gruppe der Formbildungserscheinungen, und viele Verhältnisse zeigen, daß er

in den engsten Beziehungen steht zum funktionellen Stoffwechsel. Allein beide Stoffwechselvorgänge sind zum Teil von verschiedenen Bedingungen abhängig und so erfordern sie hinsichtlich der Mechanik ihrer Selbststeuerung auch eine gesonderte Betrachtung.

I. Durch den funktionellen Stoffwechsel findet eine Aenderung der absoluten Biogenmenge nicht statt. Die Anzahl der Biogenmoleküle, welche der funktionellen Dissociation und Restitution unterliegt, bleibt dauernd dieselbe. Es zerfällt während des Ruhestoffwechsels andauernd ein bestimmter Prozentsatz der fertigen Biogenmoleküle; ein ebensogroßer Prozentsatz stellt sich in der gleichen Zeit wieder her. Dieser Prozentsatz erfährt aber unter Einwirkung von Reizen weitgehende Größenänderungen, und es können sich dabei folgende vier Fälle mit ihren sekundären Folgen entwickeln. Die primäre Wirkung des Reizes ist:

1) dissimilatorisch erregend. In diesem Falle steigt sekundär auch die Assimilation. Bei langer Dauer des Reizes stellen sich neue Gleichgewichtszustände her, und zwar bei schwachem Reiz $A = D$ mit höheren absoluten Werten von A und D (Tonus), bei starkem Reiz $A = D$ mit sehr niedrigen, in der Nähe von 0 gelegenen Werten (Erschöpfung). Nach dem Aufhören des Reizes erfolgt allmähliche Wiederherstellung der ursprünglichen Werte durch überwiegende A, bis wieder das alte Gleichgewicht hergestellt ist (Erholung).

2) dissimilatorisch lähmend. In diesem Falle sinkt sekundär die Assimilation ebenfalls und steigt erst wieder beim Schwinden der Lähmung proportional der wiederkehrenden Dissimilation.

3) assimilatorisch erregend. In diesem Falle wird sekundär die Dissimilation gleichfalls entsprechend gesteigert. Es sind das z. B. Fälle, wo der Uebergang von Ersatzmaterial (Sauerstoff) aus den Depots an die Biogenmoleküle beschleunigt ist. Es stellt sich eine höhere Gleichgewichtslage des Gesamtstoffwechsels her.

4) assimilatorisch lähmend. In diesem Falle sinkt sekundär auch die Dissimilation und hört schließlich ganz auf, wenn die Assimilation den Wert 0 erreicht hat. Beim Aufhören der assimilatorischen Lähmung wachsen beide Phasen wieder proportional bis zum Ausgangsniveau.

Es besteht also in allen Fällen ein vollkommener Parallelismus zwischen A und D. Steigt die eine Phase, so steigt auch die andere, sinkt die eine, so sinkt die andere auch, wird eine $= 0$, so wird

die andere ebenfalls 0. Dieses äußerst enge Abhängigkeitsverhältnis macht es sogar in vielen Fällen schwierig, zu ermitteln, ob ein Reiz beide Phasen direkt beeinflußt oder nur die eine direkt, die andere dagegen sekundär durch Selbststeuerung des Stoffwechsels. Es bedarf meist sehr sorgfältiger Kritik, um experimentell eine Entscheidung darüber zu treffen.

Auf Grund der Biogenhypothese ist dieser Parallelismus, der bei jeder Störung des Gleichgewichts sofort immer wieder zur Herstellung eines neuen Gleichgewichtszustandes führt, ohne Schwierigkeit verständlich. Sobald ein Biogenmolekül der funktionellen Explosion verfallen ist, bindet der Biogenrest aus dem an Ort und Stelle befindlichen Ersatzmaterial sofort wieder neuen Sauerstoff an die Sauerstoffreceptorengruppe und eine neue Kohlenstoffgruppe an die Kohlenstoffseitenkette. Wie oben bereits erörtert, ist diese Restitution unter normalen Verhältnissen wie jeder chemische Prozeß momentan. Sie findet mit wesentlich gleicher Geschwindigkeit statt wie der funktionelle Zerfall. Es ist also selbstverständlich, daß, solange genügende Mengen von Ersatzmaterial an Ort und Stelle sind, jeder Steigerung des funktionellen Zerfalls eine entsprechende Restitution auf dem Fuße folgen muß; d. h. jede dissimilatorische Erregung hat sekundär eine assimilatorische Erregung zur Folge. Es kann auch, solange nicht Wachstum stattfindet, die sekundäre Assimilation im funktionellen Stoffwechsel nie den Umfang der primären Dissimilation übersteigen, denn es können nicht mehr Biogenmoleküle restituiert werden, als funktionell zerfallen sind. Aus demselben Grunde muß auch bei dissimilatorischer Lähmung die Assimilation entsprechend sinken. Dieser Fall bedarf keiner besonderen Erörterung. Umgekehrt ist aber auch die Dissimilation von der Assimilation abhängig, denn da von einer gegebenen Menge von Biogenmolekülen unter gegebenen Bedingungen immer ein bestimmter Prozentsatz in der Zeiteinheit zerfällt, so ist der Umfang des funktionellen Zerfalls bestimmt durch die Menge der in einem gegebenen Zeitmoment vorhandenen fertigen Biogenmoleküle. Diese aber ist abhängig von der Geschwindigkeit der restitutiven Prozesse. Sind die restitutiven Prozesse beschleunigt, wie z. B. durch Wärme, d. h. besteht eine assimilatorische Erregung, so muß auch der Umfang des funktionellen Zerfalls, d. h. der Dissimilation größer werden, ist umgekehrt die Geschwindigkeit der restitutiven Prozesse verzögert, wie z. B. durch Kälte, so muß auch die Dissimilation abnehmen, ganz abgesehen von ihrer direkten Beeinflussung durch die Temperatur. So erscheint vom Standpunkt der Biogenhypothese aus dieser fundamentale Vorgang der Selbst-

steuerung des funktionellen Stoffwechsels als eine ganz selbstverständliche Einrichtung.

Es ist kaum nötig, noch darauf hinzuweisen, daß die absoluten Größenwerte von A und D natürlich von allen den Faktoren abhängig sind, die im vorigen Abschnitt als Bedingungen der Erregbarkeit besprochen wurden. Nur eine Thatsache sei in diesem Zusammenhange noch einmal erörtert, die schon früher (p. 45) berührt wurde, das ist die durch die Untersuchungen von WINTERSTEIN und H. VON BAEYER an den Rückenmarkscentren festgestellte Differenz in der Erholbarkeit nach vollständiger Entziehung des Sauerstoffs einerseits und nach Erschöpfung der übrigen Ersatznahrung andererseits. Hat ein Frosch bei angestrengter Thätigkeit des Rückenmarks unter andauernder Durchspülung mit sauerstofffreier Kochsalzlösung den ganzen Sauerstoffvorrat seiner Rückenmarkszellen verbraucht, so kann er ohne Spur von Sauerstoff noch stundenlang erholungsfähig bleiben. Es braucht nur neuer Sauerstoff zugeführt zu werden und der Frosch wird wieder erregbar. Hat man dagegen dem Rückenmark durch forcierten Stoffumsatz bei andauernder Durchspülung mit sauerstoffreicher, aber nahrungsfreier Kochsalzlösung seinen Vorrat an Reservenahrung mehr und mehr entzogen, so hat es seine Erholbarkeit vollständig eingebüßt und wird auch bei längerer Durchspülung mit Blut nicht wieder erregbar. Dieser Unterschied erscheint zunächst auffallend. Das oben entworfene Schema vom chemischen Prinzip des Stoffwechsels im Biogenmolekül (p. 35 ff.) läßt aber ein solches Verhältnis direkt erwarten. Der Sauerstoffüberträger im Biogenmolekül wird, wenn er, wie der Stickstoff, durch verschiedene Wertigkeit dem Sauerstoff gegenüber wirkt, nach Abgabe seines einen Sauerstoffatoms auch dann noch nicht unbedingt seine der Sauerstoffaufnahme dienenden Valenzen anderweitig binden, wenn ihm eine Zeit lang kein Sauerstoff zugeführt wird, denn die Gruppe kann auch ohne das Sauerstoffatom noch als gesättigte Verbindung bestehen und ihre Fähigkeit, bei erneuter Sauerstoffzufuhr wieder Sauerstoff zu binden, bewahren. Anders liegt die Sache am Ende der Kohlenstoffkette. Ist hier, wie oben angenommen wurde, eine endständige Aldehydgruppe bei dem funktionellen Zerfall oxydiert worden, so sind hier freie Valenzen entstanden, die auf die Dauer unmöglich als solche bestehen können, die, wenn sie nicht momentan durch die erforderlichen Kohlenstoffgruppen wieder gesättigt werden, bei der Menge verschiedenartiger Stoffe in der Zelle sofort andere Möglichkeiten der Bindung finden, die aber die Konstitution des Biogenmoleküls derartig verändern

müssen, daß seine Fähigkeit, sich in der für den Stoffwechsel notwendigen Weise z[illegible]estituieren, verloren geht. Es braucht daher noch gar nicht alles Reservenahrungsmaterial verbraucht zu sein; wenn seine Menge nur so gering geworden ist, daß die Restitution des Biogenrestes nicht mehr genügend schnell erfolgt, dann wird sich schon allmählich dieser irreparable Zustand entwickeln müssen.

II. Der cytoplastische Stoffwechsel beherrscht die absolute Zahl der Biogenmoleküle, indem er den destruktiven Zerfall und die produktive Neubildung des ganzen Moleküls umfaßt, im Gegensatz zum funktionellen Stoffwechsel, der die Zahl der Biogenmoleküle unverändert läßt und sich nur auf die aktiven Gruppen des Moleküls erstreckt. Wir können daher die assimilatorische und dissimilatorische Phase des cytoplastischen Stoffwechsels bezeichnen als destruktive Dissimilation und produktive Assimilation im Gegensatz zu den entsprechenden Phasen des funktionellen Stoffwechsels, der funktionellen Dissimilation und der restitutiven Assimilation. Wir haben dann folgendes Schema:

Funktioneller Stoffwechsel:	Cytoplastischer Stoffwechsel:
funktionelle Dissimilation,	destruktive Dissimilation,
restitutive Assimilation.	produktive Assimilation.

Man verzeihe den Schematismus, er erhöht aber vielleicht die Klarheit, und da es sich im ganzen Inhalt dieser Blätter ja nur um schematische Dinge handelt, ist er wohl auch berechtigt.

Da der cytoplastische Stoffwechsel im Gegensatz zum funktionellen in dem gänzlichen Abbau und völlig neuen Aufbau ganzer Biogenmoleküle besteht, so wird begreiflicherweise der Weg von dem Ausgangsmaterial zum Biogenmolekül und vom Biogenmolekül zu den letzten Zerfallsprodukten ein viel längerer sein als beim funktionellen Stoffwechsel. Die Stoffwechselkette wird sowohl in der assimilatorischen wie in der dissimilatorischen Phase eine viel größere Anzahl von Gliedern umfassen, und es ergiebt sich daraus, daß auch die Bedingungen, welche den cytoplastischen Stoffwechsel beherrschen, dementsprechend viel komplizierter sein müssen. Das ist die Ursache dafür, weshalb über diese Bedingungen noch verhältnismäßig sehr wenige Erfahrungen gemacht sind, und es ist sehr bedauerlich, daß die Physiologie sich von der Erforschung derjenigen Lebenserscheinungen, die speciell mit dem cytoplastischen Stoffwechsel enger verknüpft sind, d. h. von der Erforschung der Formbildungserscheinungen fast vollständig zurückgezogen hat. Die Morphologie,

die sich dieser Probleme heute allein annimmt, bedarf für eine fruchtbare Förderung derselben erst einer Vertiefung ihrer physiologischen Vorstellungen, die allerdings wieder zu beginnen scheint. Immerhin sind einige allgemeine Thatsachen doch heute schon bekannt, die für das Verständnis des hier zunächst allein in Frage kommenden Problems von großer Bedeutung sind.

Ein flüchtiger Blick auf den cytoplastischen Stoffwechsel zeigt bereits, daß auch bei ihm eine weitgehende Selbststeuerung besteht. Der fortwährend stattfindende destruktive Zerfall, den die Stickstoffausscheidung anzeigt, müßte sehr schnell zum völligen Verbrauch der vorhandenen Biogenmassen führen, wenn nicht eine entsprechende Produktion neuer Biogenmoleküle stattfände. Beim erwachsenen Organismus zeigt uns die dauernde Erhaltung des Lebens unter gleichmäßigen Lebensbedingungen, daß die destruktive Dissimilation und die produktive Assimilation sich im großen und ganzen im Gleichgewicht befinden müssen. Ein solcher Gleichgewichtszustand muß sich nach kürzerer oder längerer Zeit immer herausbilden, wenn die äußeren und inneren Bedingungen stationär bleiben, wie das ja ohne weiteres aus den allgemeinen Gesetzen, denen die Entwickelung von Gleichgewichtszuständen unterworfen ist, hervorgeht. Aber auch wenn die Bedingungen sich ändern, sehen wir immer wieder die Neigung zur Herstellung von neuen, den veränderten Bedingungen angepaßten Gleichgewichtszuständen. Freilich kann unter Umständen die Erreichung des Gleichgewichts längere Zeit in Anspruch nehmen, ja, wenn die Bedingungen sich dauernd ändern, wie vielfach bei der Formbildung, wird immer nur die Entwickelung, nie die definitive Erreichung eines Gleichgewichtszustandes zu beobachten sein. Immer aber zeigt doch der cytoplastische Stoffwechsel bei Störungen seines Gleichgewichts die Tendenz zur Herausbildung neuer Gleichgewichtslagen. Ueberblicken wir wieder die verschiedenen aus unserem Schema sich ergebenden Fälle von Gleichgewichtsstörungen durch Veränderung der Lebensbedingungen, so zeigt sich diese Thatsache deutlich. Die Betrachtung wird zugleich den Mechanismus dieser Selbststeuerungsprozesse ergeben.

1) Assimilatorische Erregung. Wir hatten oben als wichtigsten assimilatorischen Reiz die Steigerung der Nahrungsmenge kennen gelernt. Eine Steigerung der Nahrungsmenge wird zur Folge haben, daß die vorhandenen Biogenmoleküle durch Polymerisation wachsen und daß durch Zerbrechen der polymeren Moleküle eine Vermehrung der absoluten Menge des Biogens entsteht. Die Zelle

wächst, weiterhin teilt sie sich, die Teilhälften wachsen wieder, teilen sich wieder u. s. f., wie uns das die einzelligen Organismen so klar demonstrieren. Es wird also hier zunächst im Anschluß an die Steigerung der Nahrungsmenge des Mediums ein Ueberwiegen der assimilatorischen Phase des cytoplastischen Stoffwechsels sich entwickeln, das Stoffwechselgleichgewicht ist gestört. Indessen wird sich, wenn die Nahrungsmenge andauernd auf dem neuen Werte verharrt, sehr bald wieder ein neuer Gleichgewichtszustand zwischen Assimilation und Dissimilation herausbilden müssen. Das Wachstum geht nur bis zu einem bestimmten Grade, dann findet es seine Grenze. Setzen wir voraus, daß der Prozentsatz der Biogenmoleküle, welche in bestimmter Zeit dem destruktiven Zerfall unterliegen, sich nicht verändert, so muß die Grenze der Vermehrung da gelegen sein, wo die vorhandene Nahrungsmenge gerade ausreicht, um bei der vorhandenen Menge von Biogen den durch destruktiven Zerfall entstehenden Verlust noch zu decken. Ein solcher Punkt muß immer erreicht werden, wenn die vorhandene Nahrungsmenge begrenzt ist. Dabei sind indessen gewisse weitere Beschränkungen noch zu berücksichtigen. Es muß das Mengenverhältnis der einzelnen Nahrungsstoffe zu einander bestimmte Werte haben, wie sie für die Bildung ganzer Biogenmoleküle erforderlich sind. Wenn ein einziger Stoff fehlt oder in ungenügender Menge vorhanden ist, so kann kein Wachstum erfolgen, selbst wenn die anderen Nahrungsstoffe in großer Fülle zur Verfügung stehen. Bei dem äußerst komplizierten Ineinandergreifen der einzelnen Teilvorgänge in der lebendigen Substanz und den unabsehbar mannigfaltigen Beziehungen, die dadurch entstehen, wird diese Bedingung aber in vielen Fällen künstlich kaum zu realisieren sein, und es ist daher sehr begreiflich, wenn namentlich bei vielen höheren Tieren eine Mästung nicht leicht gelingt. Vor allem ist die Unterhaltung eines ungestörten Stoffwechsels abhängig von der Größe des lebendigen Systems. Ich habe an anderer Stelle[1]) die Veränderungen im Stoffwechsel anschaulich zu entwickeln versucht, die sich schon bei der einzelnen Zelle durch die Zunahme ihrer Größe herausbilden, unter anderem allein schon infolge der damit verknüpften Verschiebung des Verhältnisses von Oberfläche zu Masse. Im Körper der höheren Tiere liegen alle diese Verhältnisse noch viel komplizierter, und es ist auch nicht im entferntesten daran zu denken, die verwickelten Bedingungen bloß

1) Max Verworn, „Allgemeine Physiologie“, 3. Aufl., Jena 1901, p. 557.

in ihren groben Zügen zu übersehen, die durch dieses Moment geschaffen werden. Es genügt aber, auf diese Momente hinzudeuten, um zu zeigen, wie die Vermehrung der lebendigen Substanz auch durch die inneren Bedingungen eine Begrenzung erfährt.

2) Assimilatorische Lähmung. Ein Gleichgewichtszustand in entgegengesetztem Sinne muß sich herausbilden, wenn die Nahrungsmenge abnimmt. Wird die Nahrungsmenge nur bis zu einem bestimmten Grade vermindert, so wird die produktive Assimilation sinken, so daß der destruktive Zerfall zunächst relativ überwiegt. Dadurch muß eine Abnahme der absoluten Zahl der Biogenmoleküle stattfinden. Das Volumen des lebendigen Systems verringert sich. Es entwickelt sich eine Atrophie. Mit der Abnahme der absoluten Zahl der Biogenmoleküle sinkt aber, unter der Voraussetzung, daß immer ein gleicher Prozentsatz von Biogenmolekülen in bestimmter Zeit zerfällt, auch die destruktive Dissimilation, bis schließlich der Punkt erreicht ist, wo sie den gleichen Wert hat, wie die Assimilation. Dann ist ein neuer Gleichgewichtszustand entstanden, der dem neuen Nahrungsmengenverhältnis entspricht. Die Trainierung des Menschen und der Tiere für Sportszwecke liefert bekannte Beispiele für diesen Vorgang, und in den Kulturen einzelliger Organismen sind diese Verhältnisse experimentell am klarsten zu gestalten. Hört dagegen die Nahrungszufuhr ganz auf, so muß der Wert der Assimilation 0 werden, und da die Dissimilation fortbesteht, muß der Einschmelzungsprozeß der lebendigen Substanz fortschreiten, bis keine zerfallsfähigen Biogenmoleküle mehr vorhanden sind, d. h. die Dissimilation muß ebenfalls immer mehr abnehmen, bis sie auf dem Wert 0 angekommen ist. Dann ist der Hungertod erreicht. Indessen besitzt der Organismus die Mittel, den Eintritt dieses Zeitpunktes zu verzögern, indem er das Material der zerfallenden Biogenmoleküle als Nahrung für die noch vorhandenen verwertet. Es entwickelt sich dabei, wie die oben (p. 63 u. 64) angeführten Untersuchungen von Luciani am höheren Tierkörper und von Wallengren am einzelligen Organismus gezeigt haben, eine Konkurrenz derart, daß die entbehrlicheren Teile zuerst untergehen und durch ihr Zerfallsmaterial den Stoffwechsel der wichtigeren länger, der wichtigsten bis zuletzt fristen. So bewahrt sich die lebendige Substanz bis zum letzten Augenblick die Möglichkeit, dem Hungertode zu entgehen, denn bei neuer Zufuhr von Nahrung muß wieder eine Zunahme der lebendigen Substanz stattfinden, d. h. Wachstum nach den oben entwickelten Grundsätzen.

3) Dissimilatorische Erregung. Es wurde bisher vorausgesetzt, daß der destruktive Zerfall immer den gleichen Prozentsatz von Biogenmolekülen in bestimmter Zeit betrifft. Es giebt aber Momente, die diesen Prozentsatz beträchtlich steigern können. Als solche Momente sind alle Reize zu betrachten, deren Intensität über die physiologischen Breiten hinausgeht, wie Gifte, extreme Temperaturen, starke elektrische Ströme etc. Alle diese Momente beschleunigen den Untergang der Biogenmoleküle und vermindern so die absolute Menge derselben. Demgegenüber wird sich kompensatorisch eine Steigerung der Assimilation entwickeln, und wenn die schädigende Einwirkung nur schwach ist, so wird sich ein neuer Gleichgewichtszustand herausbilden mit geringerer Zahl von Biogenmolekülen. Ist dagegen die Schädigung stark und verläuft der Zerfall mit größerer Geschwindigkeit, so kann die Assimilation nicht gleichen Schritt halten, und die Folge ist der Tod. Hört die Einwirkung dagegen auf, ehe dieser Zeitpunkt erreicht ist, so bildet der noch übrig gebliebene Rest lebendiger Substanz neue Biogenmoleküle durch fortgesetzte Polymerisation. Es überwiegt die produktive Assimilation so lange, bis wieder ein Gleichgewichtszustand zwischen D und A hergestellt ist. Diese Regeneration wird aber stets eine geraume Zeit in Anspruch nehmen, denn die produktive Assimilation, die schrittweise zur Bildung neuer Moleküle führt, erfolgt bei ihrem langen Wege nicht so momentan wie die restitutive Assimilation beim funktionellen Stoffwechsel.

4) Dissimilatorische Lähmung. Es wäre denkbar, daß es auch Faktoren gäbe, welche den destruktiven Zerfall der Biogenmoleküle verzögerten, ohne zugleich die produktive Assimilation primär zu affizieren. In diesem Falle müßte sich durch Vermehrung der Biogenmoleküle ein Wachstum des lebendigen Systems ergeben, das seine Begrenzung erst da fände, wo infolge der unzureichenden Nahrungsmenge ein neuer Gleichgewichtszustand zwischen der verminderten Dissimilation und der Assimilation entstände. Bei vollkommenem Stillstand der Dissimilation müßte ein fortdauerndes Wachstum resp. eine fortschreitende Fortpflanzung erfolgen, so lange noch Nahrungsmaterial vorhanden wäre. Erst nach Verbrauch alles Nahrungsmaterials würde ein Stillstand eintreten, aber dieser Stillstand wäre zugleich ein völliger Stillstand des Lebens, freilich bei erhaltener Lebensfähigkeit, also nicht identisch mit dem Tode. Ob aber dieser vierte Fall unter irgend welchen Bedingungen in der Organismenwelt realisiert ist, erscheint höchst zweifelhaft.

Die kurze Skizzierung der einzelnen Fälle von Gleichgewichtsstörungen des cytoplastischen Stoffwechsels zeigt schon genügend, daß auch hier eine sehr prompte Selbststeuerung besteht, und die Mechanik derselben erscheint vom Standpunkt der Biogenhypothese aus ungemein einfach und selbstverständlich. Nach jeder Störung des Stoffwechselgleichgewichts muß sich kompensatorisch eine neue Gleichgewichtslage entwickeln mit derselben Notwendigkeit, wie sich etwa bei chemischen Gegenprozessen Gleichgewichtszustände herausbilden.

Es ist hier nicht der Ort, auf die speciellen Verhältnisse des cytoplastischen Stoffwechsels näher einzugehen, aber so viel ist sicher: aus der Verfolgung aller dieser Dinge ergeben sich sehr interessante Einblicke in die Mechanik des Wachstums und der Entwickelung, und jede tiefer gehende Untersuchung dieser Probleme wird die hier berührten Verhältnisse zu berücksichtigen haben.

Kurz zusammengefaßt, erscheint also das wesentliche Ergebnis dieses Abschnitts etwa in folgender Form:

1) Jede Störung des Stoffwechselgleichgewichts durch Reize wird unter stationären Bedingungen durch Selbststeuerung des Stoffwechsels, d. h. durch Herstellung eines neuen Gleichgewichtszustandes kompensiert. Die Selbststeuerung des Stoffwechsels ist ein Vorgang von fundamentaler Bedeutung für die Physiologie und Pathologie.

2) Es sind im Gesamtstoffwechsel zwei verschiedene Reihen von Prozessen zu unterscheiden: der „funktionelle Stoffwechsel", bei dem die absolute Zahl der Biogenmoleküle unverändert bleibt und nur bestimmte stickstofffreie Gruppen des Moleküls dem funktionellen Zerfall und restitutiven Aufbau unterliegen, und der „cytoplastische Stoffwechsel", der die absolute Zahl der Biogenmoleküle und damit die Erscheinungen des Wachstums, der Fortpflanzung, der Entwickelung, der Atrophie, der Regeneration etc. beherrscht, indem er sich auf den Untergang und die Neubildung des ganzen Moleküls erstreckt.

3) Beide Reihen unterliegen bei Störung ihres Stoffwechselgleichgewichts einer kompensatorischen Selbststeuerung, und die Biogenhypothese liefert eine einfache mechanische Erklärung für die einzelnen Fälle derselben, indem sie dieselben auf die Ent-

stehung von Gleichgewichtszuständen zwischen Zerfall und Aufbau einer chemischen Verbindung zurückführt, wie sie sich unter stationären Bedingungen stets herausbilden müssen.

3. Die Quelle der Muskelkraft.

Eine alte Streitfrage der Physiologie, die zu einer sehr lebhaften, zuweilen leider in recht unerquicklicher Form geführten Polemik Veranlassung gegeben hat, findet durch die hier entwickelten Anschauungen eine ebenso einwandsfreie wie erwünschte Erledigung. Das ist die Frage nach der chemischen Energiequelle der Muskelthätigkeit.

Ich hatte bereits in der ersten Auflage meiner „Allgemeinen Physiologie" im Jahre 1895 gezeigt, wie die Biogenhypothese die alte Kontroverse in einer für beide Parteien vollkommen befriedigenden Weise beseitigt. Inzwischen hat diese Lösung der Frage auch von anderer Seite Zustimmung gefunden. OSCAR SCHULZ [1]) ist in einer kritischen Studie über die genannte Kontroverse zu durchaus übereinstimmenden Schlüssen gekommen. Da die ganze Frage namentlich durch die im vorigen Abschnitt erörterten Verhältnisse eine ungemein einfache und präcise Gestalt gewinnt, so möchte ich auch an dieser Stelle noch einmal kurz darauf hinweisen, um wiederum zu zeigen, wie fruchtbar die Biogenhypothese sich als Arbeitshypothese erweist.

Die Differenz bei dem genannten Problem besteht bekanntlich in der Frage, ob die Zersetzung der Eiweißkörper oder der Kohlehydrate und Fette der Nahrung die Quelle für die bei der Muskelthätigkeit produzierte Energie abgiebt. Während PFLÜGER [2]) in neuerer Zeit, der alten LIEBIG'schen Anschauung folgend, energisch die Ansicht vertritt, daß die Eiweißkörper der Nahrung durch ihre Zersetzung in den Zellen der Muskeln die Energiequelle der Muskelthätigkeit abgeben, sind die meisten Physiologen der von VOIT [3])

---

1) OSCAR SCHULZ, „Die Quelle der Muskelkraft". In Festschr. der Universität Erlangen zur Feier des 80. Geburtstages Sr. Kgl. Hoheit des Prinzregenten Luitpold von Bayern, Erlangen 1901.

2) PFLÜGER, „Die Quelle der Muskelkraft. Vorläufiger Abriß". In PFLÜGER's Archiv, Bd. 50, 1891.

3) VOIT, Untersuchungen über den Einfluß des Kochsalzes, des Kaffees und der Muskelbewegung auf den Stoffwechsel", München 1860. — Derselbe, „Physiologie des allgemeinen Stoffwechsels und der Ernährung". In HERMANN's Handb. d. Physiol., Bd. 6, 1881.

sowie von FICK und WISLICENUS[1]) begründeten Ansicht gefolgt, daß die Quelle der Muskelenergie in der Zersetzung der stickstofffreien Nahrungsstoffe, vor allem der Kohlehydrate, gelegen sei. In Wirklichkeit sind für beide Ansichten Thatsachen von fundamentaler Bedeutung ins Feld geführt worden, die von jeder Theorie über die Quelle der Muskelenergie unbedingt berücksichtigt werden müssen. Es sei hier nur kurz an die wichtigsten dieser allbekannten Thatsachen erinnert.

Für die Annahme, daß die Zersetzung stickstofffreier Nahrung als Energiequelle in Betracht kommt, spricht zunächst die ungemein wichtige Thatsache, daß selbst durch angestrengteste Muskelarbeit die Ausscheidung von Stickstoff im Harn nicht oder doch nur, wie ARGUTINSKY und PFLÜGER gefunden haben, einige Zeit nach der Arbeit ganz unbedeutend vermehrt wird. Ferner spricht dafür die Thatsache, daß die Nahrung der großen Pflanzenfresser, deren Muskelleistungen ganz außerordentliche sind, verhältnismäßig viel reicher an Kohlehydraten und ärmer an Eiweiß ist als die Nahrung der viel weniger Arbeit leistenden Fleischfresser. Schließlich läßt sich chemisch und mikroskopisch nachweisen, daß der Glykogenvorrat des Muskels bei angestrengter Muskelthätigkeit verbraucht wird. Das alles stützt die Annahme, daß es nicht die Eiweißkörper, sondern die Kohlehydrate sind, deren Zersetzung die Kraftquelle für die Muskeln liefert.

Auf der anderen Seite hat PFLÜGER durch seinen bekannten Versuch am Hunde gezeigt, daß ein Fleischfresser mit fast vollkommen fett- und kohlehydratfreier Fleischnahrung andauernd am Leben erhalten werden kann und dabei zu den größten Arbeitsleistungen befähigt bleibt. Daraus geht wiederum deutlich hervor, daß das Eiweiß der Nahrung allein die Energiequelle für den Muskel zu liefern vermag.

Vom Standpunkte der Biogenhypothese lassen sich diese scheinbar so widersprechenden Thatsachen ganz ungezwungen miteinander in Einklang bringen und damit die beiden so scharf sich gegenüberstehenden Ansichten in erfreulichster Weise versöhnen.

Nach der Biogenhypothese haben wir die Quelle für die Arbeitsleistungen der Zelle im wesentlichen in dem funktionellen Zerfall der Biogenmoleküle zu suchen. Die Thatsache, daß trotz angestrengtester Thätigkeit der Muskeln keine oder doch nur eine

---

1) FICK u. WISLICENUS, „Ueber die Entstehung der Muskelkraft". In Vierteljahrsschr. d. Züricher naturf. Ges., Bd. 10, 1865.

verschwindend geringe Steigerung des Stickstoffumsatzes stattfindet, hat uns zu dem notwendigen Schluß gezwungen, daß der funktionelle Stoffwechsel nur gewisse stickstofffreie Seitenketten des Biogenmoleküls betrifft, während der tiefer gehende destruktive, mit Stickstoffausscheidung verbundene Zerfall des Biogenmoleküls allein mit dem cytoplastischen Stoffwechsel verknüpft ist. Da also der funktionelle Stoffwechsel, wie er der Produktion mechanischer Energie bei der Muskelthätigkeit zu Grunde liegt, nur in einem Zerfall und Wiederaufbau stickstofffreier Atomgruppen besteht, so ist es ohne weiteres selbstverständlich, daß den Bedarf an Ersatzstoffen für die restitutive Assimilation des funktionellen Stoffwechsels sowohl Kohlehydrate oder Fette, als auch Eiweißkörper in der Nahrung decken können, denn stickstofffreie Atomgruppen besitzen nicht nur die ersteren, sondern auch die letzteren. Es wurde oben (p. 42) die Ansicht begründet, daß die aufgenommene Nahrung im Organismus in sehr einfache Bausteine gespalten wird, ehe sie als Ersatzmaterial für die assimilatorischen Prozesse des Stoffwechsels Verwendung findet, denn es liegt im Interesse des Organismus, bei der ungeheuren Mannigfaltigkeit von Biogenen in seinen verschiedenen Gewebezellformen über eine recht weitgehende Kombinationsmöglichkeit hinsichtlich der Bausteine zu verfügen. Es werden also jedenfalls Kohlehydrate, Fette und Eiweißkörper eine sehr tiefgehende Spaltung erfahren, bis ihr Material für die restitutive Assimilation verwendet wird, und so bietet die Vorstellung, daß aus allen diesen organischen Verbindungen der Nahrung gewisse einfache stickstofffreie Atomkomplexe abgespalten werden können, die als Ersatznahrung unmittelbare Verwendung im funktionellen Stoffwechsel des Biogens finden können, nicht die mindeste Schwierigkeit. Vom Standpunkt der Biogenhypothese aus haben also beide Parteien recht, diejenigen, welche die Quelle der Muskelkraft in der Zersetzung der Eiweißkörper sowohl wie diejenigen, welche sie in der Zersetzung der Kohlehydrate erblicken. Es hängt offenbar ganz von den Bedingungen der Nahrung ab, welcher von diesen Stoffen vom Organismus verwendet wird. Die Möglichkeit, als Energiequelle zu dienen, ist für beide gegeben. So erweist sich auch hier wieder die Biogenhypothese als eine Vorstellung von größter Brauchbarkeit.

1) Nach der Biogenhypothese liegt die unmittelbare Quelle der Energieproduktion des Muskels in dem funktionellen Stoffwechsel der Biogenmoleküle.

2) Da dem funktionellen Stoffwechsel des Biogenmoleküls nur stickstofffreie Seitenketten unterliegen, so können als Ersatzmaterial für die restitutiven Prozesse sowohl die Eiweißkörper als auch die Kohlehydrate und Fette der Nahrung dienen.

4. Refraktärstadium und Rhythmik.

Marey[1]) hat bekanntlich die Entdeckung gemacht, daß am Herzmuskel unmittelbar nach jeder systolischen Kontraktion ein Stadium sich findet, in welchem der Herzmuskel unerregbar ist, und daß auch nach jeder künstlich hervorgerufenen „Extrasystole“ eine entsprechende „kompensatorische Pause“ eintritt, in der die Erregbarkeit sich allmählich wiederherstellt. Dieses „Refraktärstadium“ am Herzen ist in neuerer Zeit besonders eingehend von Engelmann[2]) studiert worden. Analoge Verhältnisse hat Richet[3]) zum Teil in Gemeinschaft mit Broca an den Nervencentren nachweisen können. Auch hier besteht unmittelbar nach einer Impulsentladung ein kurzes Refraktärstadium, das etwa 0,1 Sekunde dauert. Es ist endlich kaum zweifelhaft, daß man unter geeigneten Bedingungen auch an anderen Objekten ein solches Refraktärstadium wird nachweisen können.

Die Biogenhypothese eröffnet für diese Erscheinung wieder ein sehr klares Verständnis. Trifft ein kurzer dissimilatorisch erregender Reiz die lebendige Substanz, so bringt er eine bestimmte Anzahl Biogenmoleküle zum funktionellen Zerfall. Diesem Zerfall schließt sich die restitutive Assimilation an. Allein die Restitution ist ein Prozeß, der je nach den gegebenen Bedingungen mehr oder weniger Zeit erfordert. Trifft daher ein neuer Reiz von gleicher Stärke unmittelbar nach der Entladung die lebendige Substanz, ehe noch die restitutive Assimilation sich vollzogen hat, so wird er keine Wirkung hervorbringen können, denn die Biogenmoleküle, die er zum Zerfall

---

1) Marey, „Des mouvements que produit le coeur lorsqu'il est soumis à des excitations artificielles“. In Compt. rend. de l'Acad. des Sciences, T. 82, Paris 1841.

2) Th. W. Engelmann, „Beobachtungen und Versuche am suspendierten Herzen“. 3. Abt.: „Refraktäre Phase und kompensatorische Ruhe in der Bedeutung für den Herzrhythmus“. In Pflüger's Arch., Bd. 59, 1894.

3) Broca et Richet, „Période réfractaire dans les centres nerveux“. In Compt. rend. de l'Acad., 1897. — Richet, „La vibration nerveuse“. In Revue scientifique, Déc. 1899.

bringen könnte, sind noch nicht wieder labil geworden. Es muß also nach jeder Entladung der Zelle ein kurzes Stadium der Unerregbarkeit bestehen, das „Refraktärstadium", das um so länger dauert, je längere, das um so kürzer ist, je kürzere Zeit die restitutiven Prozesse in Anspruch nehmen. In diesem Stadium nimmt die Erregbarkeit allmählich in dem Maße wieder zu, wie die Restitution der zerfallenen Biogenmoleküle sich vollzieht. Sobald alle wieder restituiert sind, ist die ursprüngliche Erregbarkeit wiederhergestellt. Das Refraktärstadium fällt also mit der Zeit der restitutiven Assimilation zusammen. Es ist daher klar, daß alle Momente, welche den zeitlichen Ablauf der restitutiven Assimilation beherrschen, auch die Dauer des Refraktärstadiums bestimmen müssen. Das Verhalten des Strychninfrosches liefert uns wieder die experimentelle Probe auf die Richtigkeit dieser Schlußfolgerung.

Während im Beginn der Vergiftung die Entladungen der Centra so schnell aufeinander folgen, daß ein vollkommener Tetanus entsteht, der, wie am besten die Untersuchung des elektromotorischen Verhaltens der motorischen Nerven zeigt, bei gewöhnlicher Zimmertemperatur etwa aus 12 Einzelzuckungen in der Sekunde sich zusammensetzt, werden die Zwischenräume zwischen den Einzelentladungen bei fortschreitender Erschöpfung immer mehr in die Länge gezogen. Zunächst wird der Tetanus unvollkommen, d. h. die ihm zu Grunde liegenden Einzelzuckungen finden Zeit, sich isoliert anzudeuten. Dann hören die Entladungen von tetanischem Charakter überhaupt auf, und es folgt jeder Reizung nur eine Einzelzuckung. Noch später ruft von einer Reihe hintereinander folgender Reize immer nur der erste noch eine Einzelentladung hervor, der sofort eine längere Unerregbarkeit folgt. Diese Pausen in der Erregbarkeit nehmen immer mehr zu und dauern sogar bis zu einer Minute oder mehr, bis schließlich die Erregbarkeit überhaupt nicht wiederkehrt. Das Refraktärstadium hat sich also mit zunehmender Erschöpfung von $^{1}/_{12}$ Sekunde bis auf eine Minute verlängert.

Dieser hier so viel erwähnte Versuch führt uns aber hinsichtlich der Momente, die das Refraktärstadium beherrschen, zu noch genaueren Vorstellungen. Wie oben gezeigt wurde, ist die Erschöpfung, die durch angestrengte Thätigkeit entsteht, lediglich eine Erstickung, nie ein Verhungern. Der Vorrat an Sauerstoff in der Zelle ist stets unverglichlich viel früher erschöpft, als der Vorrat an Reservenahrung. Das gilt für den Muskel wie für die Nervenzelle und vermutlich für alle lebendige Substanz. Daraus ergiebt sich,

daß die Dauer des Refraktärstadiums in erster Linie durch die Geschwindigkeit des assimilatorischen Sauerstoffersatzes bedingt ist.

Demnach müssen alle Faktoren, welche die Geschwindigkeit des assimilatorischen Sauerstoffersatzes beeinflussen, auch die Dauer des Refraktärstadiums beherrschen. Das ist in der That der Fall. Es sei hier in dieser Beziehung nur an den bereits (p. 61) erörterten Einfluß der Temperatur erinnert, wie er sich in den Versuchen von H. von Baeyer[1]) gezeigt hat. In der Kälte ist der Uebergang des Sauerstoffs von den Depots an die Biogenmoleküle verzögert. Dementsprechend entsenden die Rückenmarkscentra des Frosches im Strychnintetanus bei $+1^{0}$ C nur 2—3 Impulse in der Sekunde gegen 12 Entladungen bei 18^{0} C unter sonst ganz gleichen Bedingungen.

Die Erscheinung des Refraktärstadiums hat aber noch ein weitergehendes Interesse. Das Auftreten eines Refraktärstadiums nach einer plötzlichen dissimilatorischen Erregung ist nämlich ein wesentliches Moment beim Zustandekommen einer gewissen Gruppe von rhythmischen Lebenserscheinungen.

Indem ich mir eine eingehendere Analyse der so weit verbreiteten rhythmischen Vorgänge in der Organismenwelt für eine andere Gelegenheit vorbehalte, möchte ich hier nur darauf hinweisen, daß man unter den rhythmischen Erscheinungen hinsichtlich ihrer Genese zwei wesentlich verschiedene Gruppen unterscheiden kann. Bei der einen Gruppe kommt die Rhythmik dadurch zu stande, daß der auslösende Reiz rhythmisch an- und abschwellend einwirkt und dadurch rhythmische Erregungserscheinungen hervorruft, wie es z. B. bei der rhythmischen Thätigkeit vieler Nervencentra (Atemcentrum) der Fall ist. Bei dieser Gruppe von Erscheinungen ist die Genese der Rhythmik ohne weiteres verständlich; sie hat hier weiter kein Interesse. Bei der anderen Gruppe dagegen kommt die Rhythmik durch rhythmische Schwankungen der Erregbarkeit zu stande, während die auslösende Ursache eine kontinuierlich gleichmäßige Intensität haben kann.

Wenn man sich fragt, wie ein kontinuierlicher Reiz von gleichmäßiger Intensität rhythmische Erregungen, rhythmische Entladungen der lebendigen Substanz hervorrufen kann, so wird man als wesentliche Bedingung das Auftreten eines Refraktärstadiums nach jeder

---

1) H. von Baeyer, „Zur Kenntnis des Stoffwechsels in den nervösen Centren". In Zeitschr. f. allgem. Physiol., Bd. 1, 1902.

Entladung ansehen müssen. Stellt man sich vor, daß ein gleichmäßiger dissimilatorisch erregender Reiz einzuwirken beginnt, so wird er im Moment seines Einsetzens eine Entladung herbeiführen. Folgt dieser Entladung ein deutlich entwickeltes Refraktärstadium, so wird der Reiz trotz seiner gleichmäßigen Fortdauer während desselben unwirksam sein, die Erregung wird nicht kontinuierlich bestehen, sondern während des Refraktärstadiums fehlen, weil die Erregbarkeit während desselben gesunken ist. Erst nach Ablauf des Refraktärstadiums ist die Erregbarkeit wiederhergestellt, und der Reiz kann nun von neuem eine Wirkung erzielen. Unter Zugrundelegung der Biogenhypothese ist der Vorgang der, daß der kontinuierliche Reiz im Beginn seiner Einwirkung eine bestimmte Anzahl von Biogenmolekülen zum funktionellen Zerfall bringt, nach deren Explosion Unerregbarkeit besteht, bis sie wieder restituiert sind. In dem Maße, wie sie sich restituieren, steigt wieder die Erregbarkeit, bis sie von neuem einen solchen Grad erreicht hat, daß der Reiz wirksam wird und wiederum eine Entladung herbeiführt etc.

Ich möchte indessen nicht versäumen darauf hinzuweisen, daß das Zustandekommen rhythmischer Entladungen unter dem Einfluß eines kontinuierlichen Reizes von bestimmten Bedingungen abhängig ist, die zum Teil erst einer eingehenderen Analyse bedürfen. *Ein ausschlaggebendes Moment in dieser Hinsicht ist die absolute Höhe der Erregbarkeit.*

Damit ein nach außen hin sichtbarer Erfolg eintreten kann, ist es nötig, daß eine bestimmte Anzahl von Biogenmolekülen in der Zeiteinheit zerfällt. Hat der Zerfall stattgefunden, so kann nur eine zweite, äußerlich sichtbare Entladung erwartet werden, wenn während des Refraktärstadiums sich wieder mindestens die gleiche Anzahl von Biogenmolekülen restituiert hat. Das ist bei Fortdauer des Reizes nur möglich bei nicht zu großer Labilität der Biogenmoleküle. Ist die Labilität sehr groß, so wird der fortbestehende Reiz die Biogenmoleküle schon immer wieder zum Zerfall bringen, ehe sich eine zu einem äußerlich sichtbaren Erfolg genügende Anzahl restituiert hat. Es wird eine fortwährende Entladung stattfinden, die nach außen hin nicht zum sichtbaren Ausdruck kommt. Ist dagegen die Labilität der Biogenmoleküle geringer, so werden sich trotz des fortdauernd bestehenden Reizes nach einer Entladung eine größere Anzahl von ihnen wieder restituieren können, ohne sogleich zu zerfallen. Erst wenn ihre Anzahl eine bestimmte Größe erreicht hat, wird wieder ein Zerfall eintreten, der nun wieder

eine solche Anzahl ergreift, daß eine nach außen hin sichtbare Wirkung entsteht. Die Bedeutung dieses Moments für die Genese der Rhythmik läßt sich sehr schön durch folgenden vergleichenden Versuch belegen:

Hängt man einen Frosch, dessen Rückenmark unterhalb der Medulla oblongata einige Tage vor dem Versuch unter möglichster Vermeidung einer Blutung durchschnitten ist, an einem Stativ so auf, daß eine seiner Hinterextremitäten, durch ein Gewicht beschwert, mit dem Fuß in eine sehr verdünnte Essigsäure taucht, so kann man beobachten, wie der Frosch eine Zeit lang mehr oder weniger regelmäßig rhythmische Reflexbewegungen mit den Zehen der Extremität ausführt, die durch das Gewicht in der Lösung fixiert gehalten wird. Man kann hier je nach Individuum und Konzentration der Lösung etc. mannigfaltige Variationen im Rhythmus erhalten. Macht man nun den Versuch genau in der gleichen Weise mit einem ebenso behandelten Frosch, dessen Erregbarkeit durch Strychnin gesteigert ist, so erhält man keine Spur einer Wirkung.

Es ist ja schon durch viele Untersuchungen festgestellt worden, daß chemische Reize, die bei einem normalen Frosch starke Reflexwirkungen auslösen, bei Strychninfröschen völlig unwirksam sind, und BAGLIONI [1]) hat die Ursache dieses eigentümlichen Verhaltens in dem Umstande gefunden, daß der Strychninfrosch bei schwachen Reizen keine Summation der Erregungen zu stande kommen läßt, sondern auch auf den schwächsten Reiz hin das ganze zerfallsfähige Material seiner sensiblen Rückenmarkselemente zerfallen läßt. So kann bei einem kontinuierlichen Reiz, wie es der chemische ist, niemals eine genügende Menge von erregbarem Material sich aufspeichern, um einen äußerlich sichtbaren Erfolg zu geben. Was sich neu bildet, zerfällt auch fortwährend immer wieder unter dem Einfluß des Reizes, und die zerfallenden Mengen sind so gering, daß sie zu schwache Impulse liefern, als daß die nicht in ihrer Erregbarkeit gesteigerten motorischen Elemente der Vorderhörner darauf reagierten.

In der That gelingt es auch durch andere kontinuierliche oder schnell intermittierende Reize beim Strychninfrosch nicht, rhythmische Erregungen hervorzubringen, nicht einmal im Verlaufe der Erschöpfung, wo doch die Entwickelung des Refraktärstadiums nach

---

1) SILVESTRO BAGLIONI, „Physiologische Differenzierung verschiedener Mechanismen des Rückenmarks“. In Arch. f. Anat. u. Physiol. (Physiolog. Abteilung), 1900, Suppl.

jeder Entladung allmählich sich zeitlich immer deutlicher ausprägt. Jeder andauernde Reiz führt bei einem Strychninfrosch zu einer kontinuierlichen Entladung, die aber nach außen hin nicht zum Ausdruck kommt. Befindet sich z. B. der Strychninfrosch in dem Stadium der Erschöpfung, in dem bereits nach jeder Entladung ein Refraktärstadium von einigen Sekunden folgt, so erhält man bei Reizungen des centralen Ischiadicusstumpfes der einen Seite mit einzelnen Induktionsöffnungsschlägen jedesmal eine Reflexzuckung im anderen Bein, wenn die Reize in Zwischenräumen kommen, die länger sind als die Dauer des Refraktärstadiums. Dagegen bleibt nach der ersten Reaktion jeder weitere Erfolg aus, wenn die Reize in Zwischenräumen folgen, die kürzer sind als die Dauer des Refraktärstadiums. Solange man auch im letzteren Falle die Reizung fortsetzen mag, man sieht keine Spur einer Reaktion mehr. Nach einiger Zeit ist der Frosch vielmehr ohne irgend eine weitere Bewegung überhaupt unerregbar geworden und bleibt es, auch wenn man ihm Zeit genug zur Erholung gönnt. Er hat sich durch die Reizung erschöpft ohne äußerliche Reaktion und wird erst wieder erregbar bei Zufuhr von neuem Sauerstoff. Die Reizung hat also während der ganzen Zeit einen Biogenzerfall erzeugt, der aber so schwach war, daß die dadurch entstandenen Impulse nicht ausreichten, um die relativ unerregbaren motorischen Elemente der Hinterhörner zur Thätigkeit zu veranlassen.

Man könnte daran denken, daß man durch entsprechende Steigerung der Erregbarkeit in den Vorderhörnern auch diese sehr schwachen Entladungen der Hinterhörner wirksam machen könnte. In diesem Falle müßten auch bei einem Strychninfrosch chemische Reize Krämpfe erzeugen. Das ist in der That der Fall. Baglioni hat gezeigt, daß durch Karbolvergiftung die motorischen Zellen der Hinterhörner besonders stark erregbar gemacht werden. Vergiftet man daher einen Strychninfrosch, der vorher nicht auf chemische Reize reagierte, noch mit Karbolsäure, so kann man jetzt durch Benetzen der Zehen mit verdünnter Essigsäure echte Strychninkrämpfe erzeugen.

So ist wiederum die Biogenhypothese geeignet, für diese wichtigen Erscheinungen des Refraktärstadiums und der Rhythmik ein klares und einfaches Verständnis zu liefern:

1) Das Refraktärstadium besteht in einer relativen, dem Biogenzerfall folgenden Unerregbarkeit und beruht darauf, daß die auf Reiz zerfallenen Biogenmoleküle Zeit brauchen, bis sie durch Restitution wieder labil geworden sind. Da ein Reiz von bestimmter Intensität eine bestimmte

Anzahl von Biogenmolekülen zum Zerfall bringt, so wird der gleiche Reiz erst wieder den gleichen Reizerfolg hervorbringen, wenn die restitutive Assimilation aller zerfallenen Biogenmoleküle vollendet ist.

2) Das Refraktärstadium fällt also zeitlich in das Stadium der restitutiven Assimilation. Während derselben steigt die Erregbarkeit allmählich wieder an. Die Dauer des Refraktärstadiums wird daher beeinflußt durch alle Momente, welche die Geschwindigkeit der restitutiven Assimilation, in erster Linie die intramolekulare Einfügung des Sauersoffs in das Biogenmolekül beherrschen.

3) Unter den rhythmischen Lebenserscheinungen lassen sich hinsichtlich ihrer Genese zwei Gruppen unterscheiden. Die eine entsteht durch rhythmische Schwankungen der auslösenden Ursachen, die andere durch rhythmische Schwankungen der Erregbarkeit.

4) Die rhythmischen Erregbarkeitsschwankungen beruhen auf der Entwickelung eines Refraktärstadiums nach jeder funktionellen Entladung.

5) Bei der Entstehung rhythmischer Entladungen unter Einwirkung eines kontinuierlichen Reizes spielt der Labilitätsgrad der Biogenmoleküle eine ausschlaggebende Rolle.

Schluss.

Auf den vorliegenden Blättern habe ich versucht, die Biogenhypothese durch alte und neue experimentelle Erfahrungen zu begründen und auszubauen und glaube, im groben Umriß eine Andeutung gegeben zu haben von der Fruchtbarkeit, die sie als Arbeitshypothese entfaltet.

Den Hauptwert der Biogenhypothese sehe ich darin, daß sie es gestattet, alle Lebenserscheinungen unter einem einheitlichen Gesichtspunkt von großer Klarheit und Einfachheit zusammenzufassen, ohne dabei mit irgend einer bisher bekannten Erfahrung in Konflikt zu geraten. Die sehr anschauliche Vorstellung, die sie von dem Geschehen entwickelt, das allem Leben zu Grunde liegt, erweist

sich als ungemein brauchbar und erweckt selbst für viele schwierige und umstrittene Probleme ein überraschend einfaches Verständnis. So erklärt sie das viel diskutierte Nebeneinander von Oxydationen und Reduktionen in der Zelle; so löscht sie den alten Gegensatz aus zwischen sogenannten „chemischen" und „physiologischen" oder, wie man früher sagte, „vitalistischen" Gärungstheorieen; so versöhnt sie die feindlich gegenüberstehenden Ansichten über die chemische Quelle der Muskelkraft u. s. f. Was aber noch wichtiger ist, die Biogenhypothese fordert auch dazu heraus, immer mehr selbst der speciellsten Lebenserscheinungen unter ihrem Gesichtspunkt eingehender zu analysieren und führt so zu einer Fülle neuer und präciserer Fragestellungen. Schließlich eröffnet sie einen tiefen Einblick in die feinere Mechanik des Zelllebens und zeigt uns Wege, um mit experimentellen Mitteln diesen letzten Geheimnissen immer weiter und weiter nachzugehen.

Bei alledem möchte ich nochmals besonders betonen, daß es sich hier nur um eine „Arbeitshypothese" handelt, und daß es durchaus falsch wäre, ihr einen anderen Wert beizulegen. Mag sie daher die wirklichen Verhältnisse im wesentlichen richtig zum Ausdruck bringen oder mag sie schlechterdings unzutreffend sein, einerlei: als Arbeitshypothese wird sie solange ihren Wert behalten, wie sie sich als nützlich und fruchtbar erweist für die weitere Forschung. Die Geschichte der Wissenschaften ist reicher an Irrtümern als an Wahrheiten, aber für die Entwickelung des menschlichen Geisteslebens hat ein fruchtbarer Irrtum unendlich viel mehr Wert als eine unfruchtbare Thatsache. Ich erinnere nur an die Bedeutung des Materialismus für die Entwickelung der Naturwissenschaft. Was wäre die heutige Naturwissenschaft, insonderheit die heutige Chemie ohne die plastischen Anschauungen des Materialismus? Kein philosophischer Naturforscher wird den Wert der materialistischen Vorstellungen und Symbole für die Entwickelung der ganzen chemischen und physikalischen Anschauungen des XIX. Jahrhunderts bestreiten und doch wird kein philosophischer Naturforscher heute noch die materialistische Auffassung für zutreffend halten. In der Entwickelung des menschlichen Denkens richtet sich der Wert der Ideen nicht danach, ob sie ewige Wahrheiten sind. Nur ein sehr kurzsichtiger Beurteiler könnte das behaupten. Giebt es denn ewige Wahrheiten? Der Wert der Ideen richtet sich nach ihrer Fruchtbarkeit. Die eine Idee ist wie ein Ferment, das immer weiter und weiter wirkt und arbeitet, solange es mit neuem Material in Berührung kommt; die andere Idee ist wie eine stabile Verbindung,

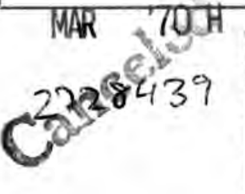
wie Wasser und Kohlensäure, die Endprodukte intensiver Thätigkeit, die aber selbst inaktiv sind und nur wieder durch starke Energiezufuhr von außen her aktiv und wirksam gemacht werden können. Was nicht wirksam ist, was nicht arbeitet, ist aber tot; lebendig ist nur, was schafft und wirkt. Danach muß der Wert der Biogenhypothese beurteilt werden.

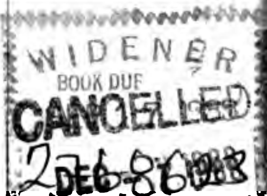
Ich hatte eingangs hervorgehoben, daß die Fermenthypothese, welche in den Lebensvorgängen eine Kette von Enzymwirkungen sieht, wenn sie den Begriff des Enzyms so faßt, daß er zur Darstellung der Lebensvorgänge geeignet erscheint, im wesentlichen zu demselben Prinzip des Geschehens in der lebendigen Substanz gelangt wie die Biogenhypothese. Wir können heute das Wesen der Enzymwirkungen nur darin sehen, daß das Enzymmolekül selbst einem Stoffwechsel unterworfen ist und durch diesen chemische Umsetzungen vermittelt. Darin besteht auch die Haupteigenschaft des Biogens. Die Enzymtheorie müßte ferner, um die Lebenserscheinungen erklären zu können, irgend einen Modus der Vermehrung der Enzymmenge annehmen. Die Biogenmoleküle haben die Eigenschaft, sich durch Polymerisation zu vermehren. Man kann also, wenn man will, das Biogen als ein Enzym betrachten, aber als ein Enzym mit manchen Eigenschaften, die wir an den bekannten Enzymen bisher nicht kennen. Wer daher auf die Berührungspunkte, welche die Biogenhypothese mit der Enzymhypothese hat, besonderen Nachdruck legt, mag die erstere als eine vervollkommnete und durchgearbeitete Form der letzteren betrachten. Mir meinerseits erscheint die Betonung des Enzymprinzips von ganz untergeordneter Bedeutung, ja sogar vielleicht direkt mißlich, denn sie erweckt zu leicht die Vorstellung, als ob die Lebenserscheinungen damit auf ein bekanntes Prinzip zurückgeführt würden, während doch in Wirklichkeit die Natur der Enzyme und ihrer Wirkungen nichts weniger ist als bekannt. Diese Täuschung schließt die Biogenhypothese mit ihrem rein hypothetischen Biogen von vornherein aus. Aber noch aus einem anderen Grunde ist die Biogenhypothese der Enzymhypothese überlegen, aus einem allgemein wissenschafts-methodischen Grunde. Was nämlich die Biogenhypothese durch eine einheitliche Annahme erreicht, das gelingt der Enzymhypothese nur durch die Annahme einer Vielheit. Die Enzymhypothese braucht eine große Zahl von verschiedenartigen Enzymen in jeder Zelle, die alle koordiniert auftreten, von denen jedes nur seine kleine Specialarbeit verrichtet. Die Biogenhypothese leitet alle Lebenserscheinungen ab aus dem Stoffwechsel einer einzigen Verbindung. Diese steht im

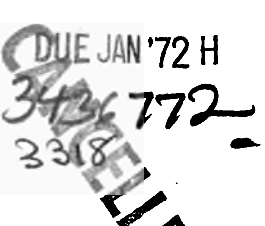
Mittelpunkt des Geschehens, alle anderen Einrichtungen sind sekundäre Differenzierungen der Zelle. Der Enzymhypothese fehlt ein solcher Mittelpunkt. Nach bekannten Forschungsgrundsätzen wird man aber immer der Annahme, die durch ein einheitliches Prinzip dasselbe oder mehr erreicht als andere durch eine Vielheit, den Vorzug geben.

Schließlich noch eins. Es war eingangs die Forderung gestellt worden, daß eine Arbeitshypothese eine möglichst allgemeine Fassung haben müsse, damit sie ausbaufähig bleibt und alle durch neue Erfahrung hinzukommenden Momente in sich einfügen kann. Ich glaube, die Biogenhypothese erfüllt diese Forderung im höchsten Grade. Es sind verhältnismäßig wenig speciellere Momente, die hier aufgenommen wurden. Davon sind die meisten im engsten Anschluß an experimentell ermittelte Thatsachen eingefügt. Die wenigen speciellen Annahmen über die Konstitution des Biogenmoleküls haben keine andere Bedeutung, als das Prinzip des Biogenstoffwechsels anschaulich zu machen. Läßt man diese letzteren Momente aber auch vollständig fort, so verliert damit die Biogenhypothese doch nichts von ihrer Brauchbarkeit. Ihr Kern bleibt immer bestehen, ausbaufähig und anregend zu weiterer Entwickelung der physiologischen Anschauungen.

Frommannsche Buchdruckerei (Hermann Pohle) in Jena. — 2414


MAR '70 H
Cancelled
2238439


WIDENER
BOOK DUE
CANCELLED


DUE JAN '72 H
CANCELLED